7-82

St. Ionescu Stoian Emil Savopol

Extracte farmaceutice vegetale

Editura Medicală

P. Ionescu Stoian

E. Savopol

615.3
I-68

Extracte farmaceutice vegetale

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Prof. dr. V. STĂNESCU
Tehnoredactor: MARILENA TOMESCU

Bun de tipar: 3.II.1977
Format: 16/61×86
Hîrtie: Scris I A 61×86/41,97
Coli de tipar: 31
Tiraj: 4 770 exemplare

Tiparul executat de I. P. SIBIU

Scanned with OKEN Scanner

Tabla de materii

Pag.

Introducere 13
Istoric 15

Partea I

Tehnologia preparatelor obţinute prin extracţie 25

Factorii care influenţează extracţia 25
Produsul vegetal 25
Natura produsului vegetal 25
Umiditatea produsului 25
Gradul de mărunţire 26
Solventul 28
Natura solventului 30
Apa 30
Alcoolul etilic 35
Reacţia mediului 36
Raportul dintre produsul vegetal şi solvent 38
Durata contactului 40
Prelucrarea produselor vegetale 44
Prelucrarea produselor vegetale proaspete 44
Prelucrarea produselor vegetale proaspete în vederea stabilizării 45
Prelucrarea produselor vegetale uscate 47
Mărunţirea sau pulverizarea produselor vegetale 52
Prelucrarea soluţiilor extractive apoase 54
Procedee de extracţie apoasă 55
Macerarea 56
Infuzarea 56
Decocţia 58
Filtrarea soluţiilor extractive apoase 62
Concentrate pentru soluţii extractive apoase 63
Aparatura necesară preparării soluţiilor extractive apoase 65
..... 67

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Prelucrarea soluţiilor extractive alcoolice 69
Obţinerea soluţiei extractive 69
Procedee de extracţie alcoolică 73
Macerarea 73
Randamente la extracţia prin macerare 74
Influenţa gradului de mărunţire a produsului vegetal asupra randamentelor la extracţia prin macerare 75
Procedee de accelerare a extracţiei prin macerare 75
Macerarea repetată 79
Percolarea 80
Prelucrarea anterioară a produsului vegetal 82
Influenţa gradului de mărunţire a produsului vegetal 83
Umectarea şi îmbibarea produsului vegetal 84
Introducerea în percolator 85
Percolarea propriu-zisă 85
Modificări ale percolării 87
Macerarea repetată în percolator 87
Percolarea la cald 88
Percolarea fracţionată 89
Percolarea în curent continuu 89
Percolarea cu efect simplu 90
Percolarea după tehnica lui Bosin 90
Percolarea după tehnica lui Squibb 90
Extracţia în contracurent 91
Diacolarea 92
Evacolarea, mulcolarea 93
Extracţia prin sistemul montejus 93
Prepararea tincturilor 95
Prepararea extractelor 97
Aparatura necesară preparării tincturilor şi extractelor 103
Alte tipuri de extracte 112
Conservarea soluţiilor extractive alcoolice 113

Partea a II-a

Controlul preparatelor obţinute prin extracţie 115

Caractere organoleptice 117
Claritatea preparatelor lichide 118
Mirosul şi gustul 118
Culoarea 119
Identificarea 119
Imaginea capilară 120
Identificarea spectrofotometrică 120
Identificarea alcaloizilor 121
Identificarea glicozidelor 122
Glicozide cardiotoxice 122
Oximetilantrachinone 123
Saponine 123
Taninuri 124
Substanţe amare 126
Identificarea cromatografică 126

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Determinări cantitative 130
Determinarea conţinutului în alcool 131
Determinarea reziduului la evaporare 138
Determinarea pierderii prin uscare 139
Determinarea cantitativă a principiilor active 140
Determinarea alcaloizilor 140
Determinarea glicozidelor 143
Determinarea glicozidelor cardiotoxice 144
Determinarea glicozidelor oximetilantrachinonice 144
Determinarea saponinelor 145
Determinarea substanţelor amare 155
Determinarea substanţelor taninoase 157
Determinarea flavonelor şi a flavonoidelor 161
Determinarea uleiurilor volatile 162
Determinarea impurităţilor 163
Determinarea conţinutului în metale grele 163
Determinarea conţinutului în fier 165
Determinarea alcoolului metilic 166
Determinarea alcoolului izopropilic 167

Partea a III-a

Monografii

Preparate obţinute din absint 168
Tinctura de absint 169
Tinctura de absint compusă 170
Extractul moale de absint 170
Preparate obţinute din aconit 172
Tinctura de aconit 174
Extractul uscat de aconit 177
Preparate obţinute din adonis 179
Tinctura de adonis 180
Extractul fluid de adonis 180
Infuzia de adonis 181
Preparate obţinute din Aesculus 181
Alcoolatura de Aesculus 182
Extractul moale de Aesculus 183
Preparate din agropirum 184
Extractul moale de agropirum 184
Preparate obţinute din aloe 185
Tinctura de aloe 186
Tinctura de aloe compusă 188
Extractul uscat de aloe 189
Preparate obţinute din Alteea 191
Maceratul de alteea 191
Infuzia de alteea 192
Decoctul de alteea 192
Extractul fluid de alteea 193
Extractul moale de alteea 193
Preparate obţinute din arnica 193
Tinctura de arnica 194
Infuzia de arnica 195

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Preparate obţinute din asa foetida 196
Tinctura de asa foetida 196
Preparate obţinute din asarum 197
Tinctura de asarum 197
Preparate obţinute din portocal 198
Tinctura de portocale 199
Tinctura de portocale amare 201
Tinctura amară 202
Alcoolatura de portocale 203
Extractul fluid de portocale 203
Preparate obţinute din balsamul de Tolu 205
Tinctura de balsam de Tolu 205
Extractul fluid de balsam de Tolu 206
Preparate obţinute din beladonă 206
Tinctura de beladonă 208
Extractul fluid de beladonă 211
Extractul moale de beladonă 211
Extractul uscat de beladonă 212
Preparate obţinute din benzoe 216
Tinctura de benzoe 217
Tinctura de benzoe eterată 118
Tinctura de benzoe compusă 218
Preparate obţinute din bistorta 219
Tinctura de bistorta 219
Extractul fluid de bistorta 219
Preparate obţinute din boldo 220
Tinctura de boldo 221
Extractul fluid de boldo 221
Preparate obţinute din bursa pastoris 222
Extractul fluid de bursa pastoris 223
Preparate obţinute din calam 224
Tinctura de calam 224
Infuzia de calam 225
Tinctura carminativă 225
Preparate obţinute din capsicum 226
Tinctura de capsicum 226
Tinctura de capsicum compusă 228
Extractul fluid de capsicum 228
Preparate obţinute din cardamom 229
Tinctura de cardamom 229
Tinctura de cardamom compusă 229
Preparate obţinute din carduus 230
Alcoolatura de carduus 230
Preparate obţinute din cascara 231
Extractul fluid de cascara 232
Extractul moale de cascara 233
Extractul uscat de cascara 233
Preparate obţinute din catehu 234
Tinctura de catehu 234
Preparate obţinute din camomila 235
Tinctura de camomila 236
Extractul fluid de camomila 237
Extractul uscat de camomila 239

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Infuzia de camomila 239
Preparate obţinute din chelidonium 240
Tinctura de chelidonium 242
Preparate obţinute din coaja de china 242
Tinctura de china 244
Tinctura de china compusă 249
Extractul fluid de china 251
Extractul moale de china 252
Extractul uscat de china 252
Infuzia de china 255
Decoctul de china 255
Vinul de china 255
Preparate obţinute din cinamom 256
Tinctura de cinamom 257
Tinctura aromatică 258
Preparate obţinute din lămîie 259
Alcoolatura din coajă de lămîie 260
Preparate obţinute din frunze de coca 260
Tinctura de coca 262
Extractul fluid de coca 262
Preparate obţinute din cola 263
Tinctura de cola 264
Extractul fluid de cola 265
Extractul uscat de cola 265
Preparate obţinute din colchic 266
Tinctura de colchic 267
Extractul fluid de colchic 269
Extractul uscat de colchic 269
Preparate obţinute din colocint 270
Tinctura de colocint 271
Extractul uscat de colocint 271
Preparate obţinute din colombo 272
Tinctura de colombo 273
Extractul uscat de colombo 273
Infuzia de colombo 273
Preparate obţinute din condurango 274
Tinctura de condurango 274
Extractul fluid de condurango 275
Vinul de condurango 275
Infuzia de condurango 276
Preparate obţinute din convalaria 276
Tinctura de convalaria 278
Preparate obţinute din crateg 280
Tinctura de crateg 281
Extractul fluid de crateg 282
Preparate obţinute din crocus 283
Tinctura de crocus 284
Preparate obţinute din digitala purpurie 285
Tinctura de digitală 292
Extractul uscat de digitală 298
Infuzia de digitală 298
Preparate obţinute din digitala lanata 302
Tinctura de digitala lanata 303

Scanned with OKEN Scanner

Pag

Preparate obţinute din drojdia de bere 304
Extractul moale de drojdie de bere 304
Extractul uscat de drojdie de bere 304
Preparate obţinute din drosera 305
Tinctura de drosera 306
Extractul fluid de drosera 306
Preparate obţinute din erodium 307
Extractul fluid de erodium 307
Preparate obţinute din eucalipt 307
Tinctura de eucalipt 308
Preparate obţinute din fenicul 309
Tinctura de fenicul 309
Preparate obţinute din ferigă 310
Extractul de ferigă 311
Extractul de ferigă concentrat 313
Preparate obţinute din frangula 315
Extractul fluid de frangula 316
Extractul uscat de frangula 318
Extractul de frangula dezamarat 319
Preparate obţinute din gale 320
Tinctura de gale 321
Preparate obţinute din genţiană 322
Tinctura de genţiană 323
Tinctura de genţiană compusă 324
Extractul fluid de genţiană 324
Extractul moale de genţiană 324
Extractul uscat de genţiană 325
Preparate obţinute din geum 326
Tinctura de geum 326
Extractul fluid de geum 326
Preparate obţinute din grindelia 327
Tinctura de grindelia 327
Extractul fluid de grindelia 327
Preparate obţinute din guaiac 327
Tinctura de guaiac 328
Preparate obţinute din hamamelis 329
Tinctura de hamamelis 329
Extractul fluid de hamamelis 330
Extractul moale de hamamelis 330
Preparate obţinute din hidrastis 331
Tinctura de hidrastis 332
Extractul fluid de hidrastis 334
Extractul uscat de hidrastis 335
Preparate obţinute din hiosciam 335
Tinctura de hiosciam 336
Extractul fluid de hiosciam 337
Extractul moale de hiosciam 337
Extractul uscat de hiosciam 337
Uleiul de hiosciam 338
Preparate obţinute din hiperic 340
Tinctura de hiperic 341

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Preparate obţinute din ipeca 341
Tinctura de ipeca 343
Extractul fluid de ipeca 347
Extractul uscat de ipeca 347
Infuzia de ipeca 348
Preparate obţinute din Jaborand 350
Tinctura de Jaborand 351
Preparate obţinute din Jalapa 351
Tinctura de Jalapa compusă 352
Preparate obţinute din lapa 353
Extractul moale de lapa 354
Extractul uscat de lapa 354
Preparate obţinute din leonurus 354
Tinctura de leonurus 355
Preparate obţinute din licviriţie 355
Extractul fluid de licviriţie 357
Extractul moale de licviriţie 358
Extractul uscat de licviriţie 359
Preparate obţinute din Lobelia 361
Tinctura de Lobelia 363
Preparate obţinute din mentă 365
Tinctură de mentă 366
Infuzia de mentă 367
Preparate obţinute din mira 367
Tinctura de mira 368
Preparate obţinute din nuca Vomica 368
Tinctura de nuca Vomica 370
Extractul fluid de nuca Vomica 374
Extractul moale de nuca Vomica 375
Extractul uscat de nuca Vomica 375
Preparate obţinute din opiu 377
Tinctura de opiu 379
Tinctura de opiu diluată 383
Tinctura de opiu compusă 384
Tinctura antiholerina 385
Extractul uscat de opiu 385
Preparate obţinute din pasiflora 390
Tinctura de pasiflora 390
Extractul fluid de pasiflora 390
Preparate obţinute din pimpinela 391
Tinctura de pimpinela 391
Preparate obţinute din poligala 391
Tinctura de poligala 392
Infuzia de poligala 392
Preparate obţinute din poligonum 393
Tinctura de poligonum 394
Extractul fluid de poligonum 395
Preparate obţinute din primula 396
Tinctura de primula 397
Extractul fluid de primula 397
Extractul uscat de primula 397
Infuzia de primula 398

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Preparate obţinute din quasia 339
Tinctura de quasia 399
Preparate obţinute din quilaia 400
Tinctura de quilaia 400
Extractul fluid de quilaia 401
Preparate obţinute din ratania 402
Tinctura de ratania 402
Extractul uscat de ratania 403
Preparate obţinute din revent 404
Tinctura de revent 407
Tinctura de revent compusă 409
Tinctura de revent vinoasă 410
Extractul fluid de revent 410
Extractul uscat de revent 411
Extractul de revent compus 412
Infuzie de revent 413
Preparate obţinute din sabadila 413
Tinctura de sabadila 414
Preparate obţinute din salicaria 414
Extractul fluid de salicaria 415
Preparate obţinute din salvia 415
Tinctura de salvia 416
Extractul fluid de salvia 416
Infuzia de salvia 417
Preparate obţinute din sanguisorba 417
Extractul fluid de sanguisorba 417
Preparate obţinute din saponaria 418
Tinctura de saponaria 419
Preparate obţinute din sarsaparila 419
Extractul de sarsaparila compus 420
Preparate obţinute din scila 420
Tinctura de scila 421
Extractul uscat de scila 422
Preparate obţinute din scleroţii de claviceps 422
Tinctura de corn a secarei 426
Extractul fluid de corn al secarei 426
Extractul moale de corn al secarei 429
Extractul uscat de corn al secarei 429
Preparate obţinute din sena 439
Infuzie de sena 440
Preparate obţinute din senecio 441
Tinctura de senecio 442
Preparate obţinute din stramoniu 442
Tinctura de stramoniu 443
Extractul fluid de stramoniu 443
Preparate obţinute din strofant 444
Tinctura de strofant 444
Preparate obţinute din taraxacum 447
Extractul fluid de taraxacum 448
Extractul moale de taraxacum 448
Preparate obţinute din tim 449
Tinctura de tim 449

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Extractul fluid de tim 449
Concentratul de tim 453
Preparate obţinute din tormentila 453
Tinctura de tormentila 454
Extractul uscat de tormentila 454
Preparate obţinute din trifoi 455
Extractul fluid de trifoi 455
Extractul moale de trifoi 456
Preparate obţinute din urzica 456
Extractul fluid de urzica 456
Preparate obţinute din uva-ursi 457
Extractul fluid de uva-ursi 457
Decoctul de uva-ursi 458
Preparate obţinute din valeriană 459
Tinctura de valeriană 462
Tinctura de valeriană stabilizată 463
Tinctura de valeriană compusă 464
Tinctura de valeriană eterată 464
Extractul moale de valeriană 465
Extractul moale de valeriană stabilizată 466
Extractul uscat de valeriană 466
Infuzia de valeriană 466
Preparate obţinute din vanilie 467
Tinctura de vanilie 468
Preparate obţinute din veratrum 468
Tinctura de veratrum 470
Preparate obţinute din viburn 471
Tinctura de viburn 472
Extractul fluid de viburn 472
Preparate obţinute din vîsc 473
Preparate obţinute din stigmate de zea 474
Extractul fluid de stigmate de zea 474
Preparate obţinute din zingiber 474
Tinctura de zingiber 475

Scanned with OKEN Scanner

Introducere

Lucrarea prin conţinutul ei se adresează îndeosebi corpului farmaceutic (practicieni, studenţi, cercetători) şi este alcătuită din trei părţi: tehnologia formelor farmaceutice obţinute prin extracţie, metodologia generală de control a acestora şi monografiile acelor preparate obţinute prin extracţie care sînt oficializate în diferite farmacopee.

Această lucrare se referă numai la preparatele obţinute din produsele de natură vegetală: infuzii, decocturi, tincturi şi extracte. Nu sînt descrise substanţele chimice în stare de puritate, obţinute prin prelucrarea ulterioară a produselor obţinute prin extracţie, acestea fiind discutate în tratatele de chimie farmaceutică.

Un accent deosebit s-a pus pe metodologia generală de control a principalelor substanţe active din produsele obţinute prin extracţie. Aceasta permite studierea şi a altor preparate care nu sînt descrise în lucrare, constituind un ghid pentru cercetările în vederea valorificării plantelor medicinale sub forma de preparate de extracţie.

Monografiile preparatelor obţinute prin extracţie, cuprind tehnologii de preparare şi metode de control specifice, indicaţii privitoare la acţiunea terapeutică, întrebuinţări şi posologie.

Acolo unde a fost cazul s-au făcut precizări privind stabilitatea şi modul de conservare a preparatelor.

În textul lucrării sînt folosite prescurtări, ale căror semnificaţii sînt date în continuare.

Prescurtări folosite în text

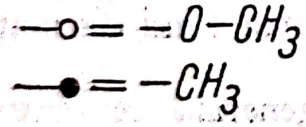
Belg — Farmacopeea Belgiană, V
BP — Farmacopeea Engleză, 1973

Scanned with OKEN Scanner

Ceh	—	Farmacopeea Cehoslovacă, III
DAB/D	—	Farmacopeea Republicii Democrate Germane, VII
DAB/F	—	Farmacopeea Republicii Federale Germania, VII
Dan	—	Farmacopeea Daneză, 1963
Franc	—	Farmacopeea Franceză, 1965
FR	—	Farmacopeea Română, IX
Helv	—	Farmacopeea Elveţiană VI
Hung	—	Farmacopeea Ungară VI
Int	—	Farmacopeea Internaţională II
Ital	—	Farmacopeea Italiană VII
Jug	—	Farmacopeea Jugoslavă III
Jap	—	Farmacopeea Japoneză
Ned	—	Farmacopeea Olandeză VI
Nord	—	Farmacopeea Nordică
ÖAB	—	Farmacopeea Austriacă IX
Pol	—	Farmacopeea Poloną IV
Port	—	Farmacopeea Portugheză, 1961
Sov	—	Farmacopeea Sovietică X
Sued	—	Farmacopeea Suedeză
USP	—	Farmacopeea Americană XVIII

Cînd se face referinţă la alte ediţii ale farmacopeei, aceasta se specifică după prescurtarea respectivă.

La formule semnele au semnificaţia de mai jos:



Istoric

Din cele mai vechi timpuri omul a folosit produsele vegetale din natură spre propriul său folos. La unele a observat diverse acţiuni asupra organismului. Aceste observaţii s-au înmulţit în decursul mileniilor şi astfel, omul şi-a creat mijloace de a-şi vindeca suferinţele fizice. Prin urmare, plantele au fost primele medicamente pe care omul le-a folosit ca atare, iar mai tîrziu le-a prelucrat după obiceiurile timpului.

După descoperirea focului omul a folosit căldura la prelucrarea plantelor. Aplicarea căldurii nu a avut de la început ca scop uşurarea extracţiei sau concentrarea soluţiilor extractive, ci mai degrabă adăugarea, la virtuţile plantelor şi ale descîntecelor, ce însoţeau prepararea medicamentelor şi pe acelea ale focului.

Utilizarea preparatelor obţinute prin prelucrarea produselor vegetale este cunoscută cu mii de ani înaintea erei noastre.

Informaţiile scrise, privind arta vindecării, care ne-au rămas de la toate vechile civilizaţii se referă la diferite forme farmaceutice obţinute prin extracţie din produse vegetale sau animale. Între acestea se foloseau: macerate, infuzii, decocturi, oţeturi, vinuri, uleiuri, sucuri sub diferite denumiri.

Astfel de informaţii aflăm din cărţile Pentsao compilate în China din ordinul împăratului Shen-Nung (mort la 2697 î.e.n.); în India (Rig Veda, Atharva Veda, Susruta, Tscharaka; ultimele, datînd din primul secol al erei noastre); în Asiria şi Babilon (epopeea Gilgam 1700—1500 î.e.n., Shurpu Serie) şi în Egipt (papirusurile şi inscripţiile din interiorul templelor).

Scanned with OKEN Scanner

Din aceste surse aflăm pe de o parte produsele folosite din cele mai vechi timpuri în diferitele regiuni ale lumii, cît şi formele farmaceutice sub care erau prelucrate.

Multe produse vegetale, cunoscute din antichitate sînt şi astăzi utilizate:

— în China: reventul, crotonul, opiul, anasonul stelat, camforul, efedra (ultima introdusă în Europa abia în anul 1920);

— în India: benzoe, santalul, zinghiberul, galanga, aloe;

— în Asiria şi Babilon: beladona, licviriţia, timul, opiul, galbanul, stiraxul;

— în Egipt: ricinul, aloe, absintul, opiul, hiosciamul, nuca vomică, mira, şofranul, cînepa.

Unele texte vechi indică diferite operaţii, dintre care mai des citate sînt: infuzarea, decocţia, macerarea cu apă, vin, oţet sau ulei.

În templele din Egipt, la Memphis, Theba, Edfu şi îndeosebi la Denderah (ultimul clădit în timpul dinastiei XII, înainte de năvălirea Hiksoşilor), alături de incinta unde se oficia serviciul religios, exista o încăpere deservită de preoţi (denumiţi Choachytes), specializaţi în prepararea uleiurilor volatile şi a balsamurilor pentru îmbălsămări. Pe pereţii acestui loborator erau gravate reţete, precum şi scene, reprezentînd prelucrarea lor prin pulverizarea produsului, cernerea, fierberea, strecurarea cu ajutorul unei pînze şi administrarea pe loc la bolnav.

Reţetele trecute în papirusul Ebers (1500 î.e.n.) descoperit în ruinele Thebei, ca şi altele: papirusul medical de la Berlin din templul lui Imhetep de la Memphis (3000 î.e.n.), papirusul medical din Londra (1500 î.e.n.), papirusul veterinar din Kahoun (2000 î.e.n.) etc., se bazează pe fierturi şi sucuri din produse vegetale cultivate în grădinile din jurul templelor din Memphis, Heliopolis, Sais, Theba, Deir el Bahari. S-au putut identifica: decocturile de ienupăr (diuretic), scila (în hidropizii), spînz (contra nebuniei), capilaria (în angine), usturoi (antiseptic), măduvă de acant (tenifug), infuziile de mentă, coriandru, pelin, lotus, genţiană, muştar, mătrăgună, şofran, mărar, roşcov, colchic african, măselariţă, ţelină, hrean; macerate de in, tărîţe de lemn de cedru, de orez; sucuri de capete de mac, de aloe; oţeturi; uleiuri.

La daci şi predecesorii acestora — sarmaţii — circumstanţele sub care s-a dezvoltat vindecarea bolnavilor nu s-au deosebit prea mult de cele ale popoarelor contemporane.

Deşi de la daci nu a rămas nimic scris, informaţiile ce le deţinem de la Pedonius Dioscoride, Galen şi Pseudo Plinius arată cunoaşterea de către daci a multor alte remedii pe lîngă cele universal utilizate şi anume: aconit (Ninon); pelin (Zavosti); tei (Kerkerafron); chelidoniu (Krovstani); beladona (Priadila); cucuta (Skiarni); helebor (Tulvila);

Scanned with OKEN Scanner

vîsc (Amalustan); rosmarin (Drocar); berberis (Drocila); veratrum (Dakina); hiosciam (Dielia).

Ocupația romană nu a fost în măsură să influențeze vechea artă a preparării medicamentului despre care se pomenește și în mitologie. Astfel, se amintește că Medeea, fiica Hecatei, renumită în știința otrăvurilor, izgonită din Colchida, s-a refugiat în părțile Dobrogei unde se află astăzi Constanța, întemeind orașul Tomis.

Cu toată dezvoltarea pe care a luat-o studierea și folosirea produselor vegetale, în tot cursul istoriei atît la greci, cît și, mai tîrziu, la romani și arabi, de asemenea și în Europa evului mediu, practica preparării medicamentului prin extracție a evoluat numai prin lărgirea gamei produselor.

Astfel, din farmacia greacă se citează în lucrările lui Hipocrate (460—377) cunoscute sub numele de „*Corpus Hipocraticus*" caracteristicile principale ale medicamentului (cald, rece, uscat și umed) și modul cum acestea acționează asupra principalelor umori ale organismului (sînge, flegmă, bila neagră și bila galbenă). Școlile medicale dezvoltate ulterior sub influența dogmatismului lui Platon (427—347) și Aristotel (384—322) și a empirismului, au creat confuzie în domeniul medicamentului, ajungîndu-se la polifarmacie. În această epocă prepararea medicamentelor prin extracție este complicată în vederea realizării unor forme farmaceutice complexe. Soluția extractivă nu se mai separă în aceste cazuri de produsul vegetal epuizat, acțiunea căldurii fiind continuată pînă la obținerea de magiunuri, electuare, rooburi, conserve. Asemenea medicamente au rămas celebre prin îndelungata lor folosire și compoziția lor complexă: *Electuarium Mithridatus* cu 54 de componente și *Theriaca Andromachi* cu 64 de componete, ultimul preparat de către Demetrius „Antonini Caesaris arhiater" și după moartea lui, de către însuși Galenus.

La romani se citează nume celebre: *Plinius* (23—79 e.n.) cu *Historia naturalis* și *Dioscoride* (130—201 e.n.). Lui Dioscoride îi datorăm procedeul de preparare a extractului de licviriție.

Întreaga farmacie pe o perioadă de peste 15 secole s-a aflat sub influența doctrinei lui Galenus, care este inventatorul unui mare număr de preparate farmaceutice în majoritate realizate prin extracție. După sute de ani de la moartea lui Galenus imperiul roman a încetat practic de a mai exista, dar lucrările sale (30 din cele 500 și cele mai importante pentru noi) s-au păstrat pînă astăzi în mînăstirile Nestorienilor. Aceștia au făcut în același timp cunoscute lucrările importante ale arabilor prin traducerile în limba greacă a lucrărilor lui Rhazes (865—925), a Canonului lui Avicenna (980—1037), a Antidotariului lui Mesue Junior, cunoscut sub denumirea „*Grabaddin medicamentorum compositio-*

Scanned with OKEN Scanner

rum" şi a „Cărţii divine" a alchimistului Abu Musa Djabîr sau Gabir (latineşte Geber), inventatorul alambicului şi al filtrării.

Invazia mongolă (1258) pune capăt civilizaţiei înfloritoare a Bagdadului, nu însă şi culturii arabe care pătrunsese deja în Europa, fiind sprijinită îndeosebi de faimosul profesor al şcolii din Salerno, Constantinus Africanus (1020—1087).

De la această şcoală a rămas şi prima lucrare care poate fi considerată o farmacopee: *Antidotarium Nicolai Salernitani* (1100). În aceeaşi epocă se înfiinţează primele farmacii în Italia şi în partea sudică a Franţei şi se separă profesiunile de medic şi de farmacist printr-o lege decretată în oraşul Arles. Menţionăm că actul de jurisdicţie care pune bazele legale ale farmaciei în Europa datează din anul 1240 şi se datoreşte împăratului Frederick II.

În formularul italian apărut în anul 1450 *„Compendium Aromatariorum"*, destinat exclusiv farmaciştilor, se prevedeau 60 de formule de electuare, un mare număr de tincturi, precum şi conserve, oţeturi, vinuri, uleiuri.

Tincturile au fost introduse de Paracelsus şi au înlocuit o parte din vinurile atît de populare în acea epocă (1).

O importanţă deosebită o prezintă apariţia farmacopeei florentine din anul 1498, inspirată cu siguranţă din prima ediţie a lucrării lui Celsus *„De medicina"*, cartea a 8-a (Florenţa, 1478).

Inventarea alambicului atribuită lui Geber, şi mai ales folosirea alcoolului pentru extracţia produselor vegetale apărută mult mai tîrziu şi datorată lui Raimundus Lullas (sec. XVI) a dus la o mare extindere a medicamentelor preparate prin extracţie.

O dată cu descoperirea Americii, s-au adus în Europa coaja de China, rădăcina de salsaparila şi de ipeca, folosite de populaţia indigenă sub formă de extracte apoase. În Peru cînd contesa Osoris de Chinchon soţia vice-regelui s-a îmbolnăvit de friguri, a consumat, la sfatul lui Francesco Lopez de Canizarea, un decoct din coaja copacului numit de localnici Cascarila. Numele de quinquina îşi trage originea de la denumirea Kina-Kina (coajă-coajă) şi nu de la numele contesei Chinchon cum s-a presupus un timp (2).

În anul 1583 apare la Padova lucrarea de mare extindere a lui Marco Oddo „De componendis medicamentis et aliorum dijudicandis. Methodus exactissima et dilucidissima" (3).

Această lucrare, un tratat de farmacie, rezervă un loc important soluţiilor extractive pe care le tratează în mai multe capitole: „despre decocturi", „despre infuzii", „sucuri concentrate", „sucuri lichide", „despre uleiuri simple şi compuse" etc., fiind menţionate foarte des asemenea produse ca de exemplu:

De decoctis: Fructum (moderat); Pactoralium (mollient); De Epithimo Mesue (solutiva melancholiam).

Scanned with OKEN Scanner

De Infusionibus: Infusio rosata spx. solutiva, de chicorea comp., de fumoterrae comp., de fumoterrae spx., de duabus radicibus cum aceto, de Bizantiis spx., de Bizantiis cum aceto, Betonica, Eupatorio, corticibus citri, capillis veneris, de mentha, de absynthio, de ysopo, de prassio, de calamento, de epithimo, de staecados, de quinque radicibus, de artemisia, de violaceea, de violaceea solutiva.

Succi liquidis sînt medicamente cu „aceeaşi tărie ca şi a plantelor din care provin": Succus Acetosae, Absinthii, Agrimoniae, Anagalidis, Apii palustrii, Betonicae, Buglosii, Boraginis, Cichoriis, Citoniorum, Citreus, Endiviae, Fumoterrae, Foeniculi, Farfarae, Lupuli, Irae, Myrthi, Epaticae, Rosarum, Plantaginis, Malorum dulcium, Granatorum, Sonchi, Mororum.

Succi condensati sînt medicamente cu „o tărie mai mare decît plantele din care provin": Succus Agrimoniae, Acetosae, Acatiae, Absinthii, Aloes, Betonicae, Cichorii, Endiviae, Eupatorii, Elacterii, Fumoterrae, Hypocistidos, Laudandi, Glycyrrhizae, Leissae, Meconium sive succus Papaveris, Plantaginis, Sonchi, Solatri, Scamonii, Cirenaicus dictus.

De oleis simplicis et compositus: Oleum ex frumentum (anodinum, detergit); de nuce moscata (corroborat, exsiccat); de myrrha (corroborat exsiccat); nenupharium; de mandragora (refrigerat, somnum conciliat); rosatum simplex, compositus (anodinum); citoniorum (adstringit, corroborat); de absynthio (calidus, lumbricos enecat); de anetho (aperit, sudore et urinam provocat); de ruta (rezolutivum).

În Italia, în anul 1588 Fioravanti a creat celebrul său balsam utilizat şi astăzi.

În 1671 apare la Veneţia lucrarea „Avvertismenti nelle compositioni de Medicamenti per uso della spetiaria con un diligente esame di molti semplici de Giorgio Melichio Augustano foarte importantă şi controversată în epoca respectivă. Acest autor comentează medicamentele, făcînd observaţii interesante. Astfel el susţine virtuţiile oţetului de scila (8 p. acetum: 1. p. scilla) spunînd: „Pitagora care la vîrsta de 50 de ani începuse a se uza, consumînd oţet de scila regulat, a trăit pînă la etatea de 117 ani". În realitate Pitagora a trăit 80 de ani (580—500 î.e.n.).

Tot din secolul al XVII-lea datează şi alcoolatul de rosmarin, cunoscut sub numele de „Eau de la Reine de Hongrie" şi elixirul Garus inventat de farmacistul Garus şi considerat de facultate ca nociv şi oprit de a se fabrica în anul 1698. Cu toate acestea în 1723 văduva acestuia a vîndut regelui secretul, contra unei pensii de 2 000 livre.

În anul 1672 apare în Anglia tinctura de China datorată lui Talbot sau Talbor, care a vindecat cu acest preparat pe Carol al II-lea şi apoi în Franţa pe Colbert, Condé şi pe Dauphin. Datorită acestei des-

Scanned with OKEN Scanner

coperiri menţinută secret pînă în anul 1679, el devine medicul Louisei de Orleans, nepoata lui Ludovic al XIV-lea, regină a Spaniei, care-i cumpără secretul şi-l pune în mod gratuit la dispoziţia populaţiei sărace printr-un decret.

În Franţa, tinctura de China, cunosctută sub numele de *„Le remède Anglais pour la guérison des fièvres"* a continuat a fi un medicament secret pînă în anul 1682, cînd de asemenea a fost făcută cunoscută populaţiei din ordinul regal (Nicolas Blégny — Paris 1682) (2). Prin anul 1673 circula sub numele de „Pudra Jezuiţilor' sau „Pudra cardinalului", un remediu secret care era comercializat de cardinalul Jean de Logo contra greutăţii sale în aur şi care nu era altceva decît pulberea de coajă de China.

În anul 1682 apare la Hamburg lucrarea lui Rodericus a Castro Lusitani „Medicum politicus" sive „Officiis medico politicis tractatus" care indică importantele operaţii din practica farmacistului: *trituratio, coctio, destillatio, exaltatio.* Este primul loc în care se atrage atenţia asupra valabilităţii medicamentelor: „Medicamentas habent aetates".

În anul 1722 apare la Veneţia lucrarea „Thesaurus Ludovicianus" sive „Compendium medicae selectum" ex B. Ludovici pharmacia opera et studio Wolfgangi Cristiani D.M. În această lucrare la capitolul „Tabula Dosium Gen." sînt citate o serie de forme farmaceutice preparate prin extracţie: *aceta, infusa, apozemata = decocta, extracta, lixivia, cocta, expressa, spiritus vegetabiles, succi simplex, tincturae.*

Pînă în secolul al XVIII-lea, prelucrarea produselor vegetale urmărea fie realizarea unor soluţii extractive în apă, sau vin, în scopul unei administrări mai uşoare sau a unui efect mai mare decît al produsului ca atare, fie obţinerea sub un volum redus al principiilor active dintr-o cantitate mai mare de produs vegetal sau sucuri obţinute prin incizii sau presare. În acest mod s-a ajuns la preparatele cunoscute sub numele de *roob* şi *sapa,* extracte concentrate de sucuri şi fructe care au fost păstrate chiar în unele farmacopee din primele decenii ale secolului nostru (*roob Juniperi, roob Sambuci*).

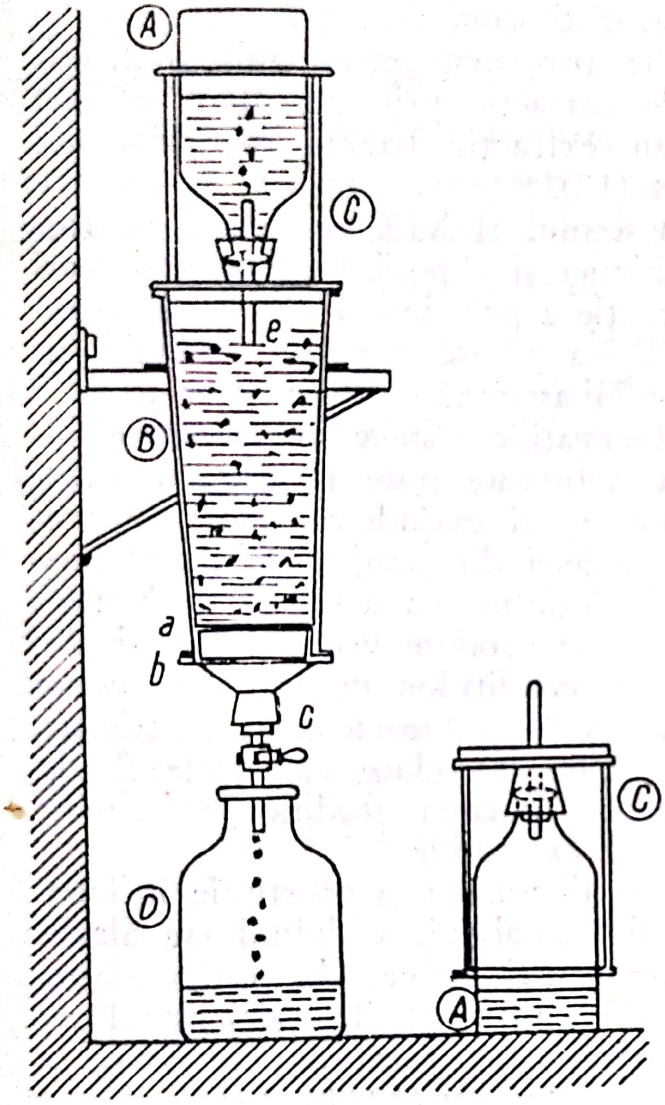
La sfîrşitul secolului al XVIII-lea şi începutul secolului al XIX-lea şcoala franceză adînceşte cercetarea soluţiilor extractive, ceea ce dă un impuls separării principiilor active din droguri.

Percolarea a apărut la începutul secolului al XIX-lea (1815) cînd francezul Réal a propus un tip de extractor bazat pe presiunea hidrostatică, mai tîrziu (1833) francezii Bollay — tatăl şi fiul — au propus principiul deplasării solventului de extracţie. Această metodă a fost introdusă peste doi ani (1835) în Codexul francez.

Percolarea a fost studiată de diferiţi autori americani (Procter, Diehl, Oldberg şi Lloyd) şi mai tîrziu de Edward Robinson Squibb (4), care a propus un percolator cu rezervor pentru menţinerea automată a

Scanned with OKEN Scanner

nivelului timp de 8—9 zile (fig. 1). Tot el a propus ca epuizarea să se facă incomplet, ţinîndu-se seama ca produsul rezultat să fie în acelaşi timp şi convenabil ca preţ. În anul 1866 Squibb se interesează şi de aspectul influenţei căldurii în cursul concentrării soluţiilor extractive şi propune percolarea fracţionată (5), iar în anul 1867, arată avantajele



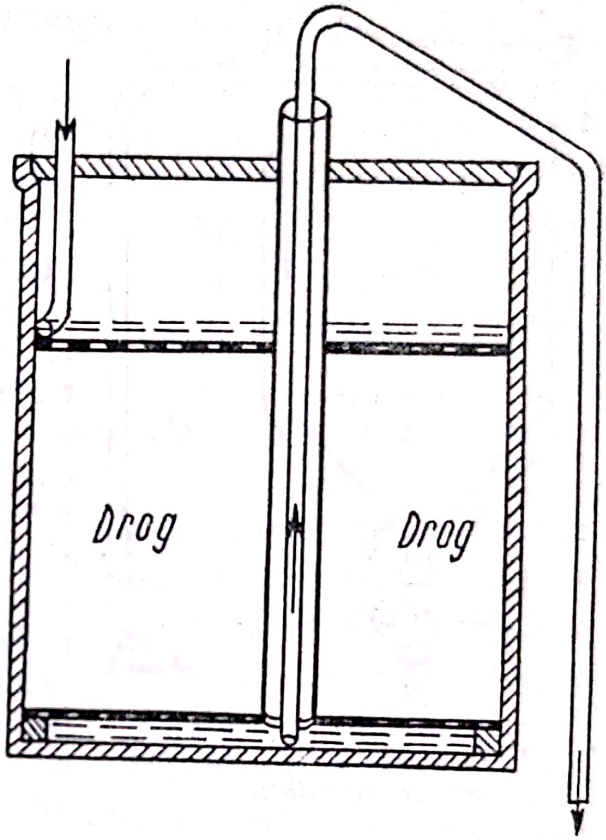


Fig. 2. Percolator Squibb modificat.

Fig. 1. Percolator cu rezervor pentru menţinerea constantă a nivelului.

A — rezervor cu solvent; *B* — percolator; *C* — stativ pentru rezervor; *D* — recipientul pentru soluţia extractivă: *a* — placă perforată; *b* — filtru; *c* — robinet pentru reglarea scurgerii.

repercolării, a fineţei pulberii, a umectării produsului înainte de percolare şi insistă asupra necesităţii studierii fiecărui produs vegetal în în parte. În anul 1878 (6) el comunică modul de preparare la 69 de extracte fluide şi o modificare a percolatorului în sensul că introduce în interiorul drogului un tub de sticlă prevăzut cu sifon (fig. 2).

Scopul acestei modificări era să elimine scurgerea datorată gravitaţiei în aşa măsură încît vehiculul din interiorul particulelor să coboare la fel de repede, cu cel din afara particulelor, menţinîndu-se astfel o tensiune uniformă. Acest tip de percolatoare au fost folosite în laboratoarele „Squibb şi fiii" pînă în ultimul timp. Modificări ale perco-

Scanned with OKEN Scanner

lării au mai fost propuse şi în anul 1868 de către Duffield (evacolarea) şi în 1930, în Europa, de către Breddin (diacolarea) (7).

În paralel s-a manifestat şi tendinţa de a îmbunătăţi şi uşura prelucrarea soluţiilor extractive apoase. Astfel, pentru a se evita pierderea prin antrenarea cu vapori a uleiurilor volatile s-a preconizat un nou procedeu denumit distilococt (8).

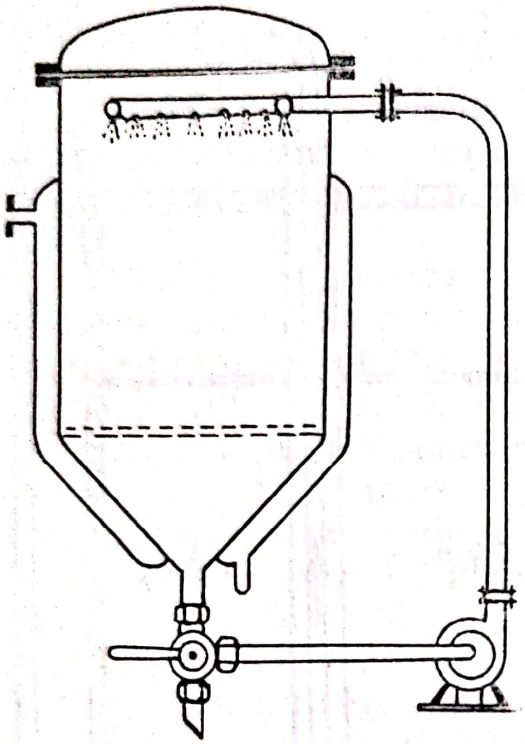


Fig. 3. Percolare forţată cu pompă de circulaţie.

Alte propuneri recomandă o aparatură de extracţie prin percolare la cald (9) sau extracţie bazată pe principiul Soxhlet (10).

În secolul al XIX-lea, odată cu evoluţia chimiei şi a posibilităţilor mai mari de extracţie a principiilor active din plante, medicina părăseşte parţial soluţiile extractive în avantajul substanţelor pure.

Observaţiile clinice comparative făcute cu substanţe pure şi extracte vegetale, precum şi extinderea unor observaţii făcute încă din anul 1796 de Hahnemann în legătură cu acţiunea în homeopatie a unor produse vegetale şi mai ales precizarea condiţiilor de extracţie adusă în anul 1850 de farmacopeea americană, ed. III, care introduce extractele fluide, au dus la reluarea studiilor referitoare la soluţiile extractive.

O etapă importantă în prelucrarea tincturilor o constituie influenţarea extracţiei prin modificarea pH-ului mediului, acidulînd sau alcalinizînd soluţia potrivit cu natura componentei active. Un studiu asupra acestei probleme a fost efectuat de W. Schill (11). Tot aici este locul să amintim şi despre observaţiile privind capacitatea de tamponare a tincturilor care se opune realizării unui anumit pH (12, 13, 14).

Studii privind concentraţia optimă a vehiculului hidroalcoolic au atras atenţia asupra influenţei vîscozităţii vehiculului asupra capacităţii sale de extracţie (15).

Alte observaţii legate de favorizarea extracţiei unor componente active, de către unele saponine existente în produsele vegetale, au deschis calea pentru utilizarea substanţelor tensioactive la prelucrarea soluţiilor extractive (16, 17, 18, 19) şi îndeosebi la extracţia industrială a uleiurilor volatile.

În ultimii ani, preocuparea pentru grăbirea extracţiei şi mărirea randamentelor a condus la utilizarea acţiunii mecanice în vederea dez-

Scanned with OKEN Scanner

organizării ţesuturilor, a sfărîmării membranelor şi a accelerării vitezei de solubilizare.

În acest scop s-au propus:

— agitarea vaselor care conţin amestecul drog-solvent (20, 21);

— agitarea amestecului drog-solvent, cu un agitator magnetic (22) sau cu un agitator cu cuţite cu mare turaţie, procedeu denumit *turbo-extracţie* (23, 24, 25, 26);

— punerea amestecului drog-solvent în vibraţie cu ajutorul unei surse de vibraţii electromagnetice, procedeu denumit *vibroextracţie* (27) sau cu o sursă de unde ultrasonore (28, 29, 30, 31, 32, 33);

— prelucrarea amestecului drog-solvent într-o moară coloidală (108);

— extracţia şi stoarcerea repetată a drogului într-un dispozitiv prevăzut cu un şnec sau prin centrifugare.

Aceste metode tind să înlocuiască procedeele clasice şi au fost introduse în unele farmacopee.

La noi în ţară medicina populară a folosit foarte multe produse vegetale care erau prelucrate sub diferite forme, majoritatea fiind preparate de extracţie (ceaiuri, fierturi, vinuri, oţeturi, plămădeli în rachiu, prişniţe, aburi). Din acestea multe au trecut în medicina cultă. Astfel în prima ediţie a farmacopeei române erau înscrise 58 de extracte, 2 uleiuri, 3 spirturi, 92 de tincturi, 5 vinuri, 2 rooburi, 3 electuare, 1 decoct, 1 infuzie, 1 hidromel, 1 oximel. În ediţiile următoare ale farmacopeei române, numărul acestor preparate a scăzut ca urmare a tendinţei de a se folosi substanţele active izolate şi purificate, cît şi în urma studiilor efectuate în decursul timpului care au demonstrat lipsa de eficacitate a multora din ele.

În ultimii ani, studiul medicamentelor de extracţie a căpătat un nou avînt datorită rezultatelor favorabile obţinute cu unele soluţii extractive, a căror acţiune complexă nu poate fi obţinută cu substanţele active în stare pură.

Spre a nu se cita decît cîteva exemple, care pledează în favoarea folosirii extractelor din droguri, se poate aminti efectul extractului total de beladonă faţă de hiosciamină; acţiunea superioară a totachinei faţă de chinină; acţiunea complexă a extractului total de digitală faţă de digitalină; acţiunea coleretică şi colagogă superioară a extractului de mentă faţă de uleiul de mentă.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă că eficacitatea unui produs vegetal, respectiv a soluției extractive, nu se rezumă numai la activitatea principiului activ predominant, ci acționează prin totalitatea principiilor active și uneori a unor substanțe balast, care potențează principiile active, putînd să le mărească sau să le prelungească acțiunea.

Aceste constatări determină folosirea unor extracte din plante chiar dacă este disponibil principiul activ principal sub formă de substanță pură.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnologia preparatelor obţinute prin extracţie

Factorii care influenţează extracţia

Pentru realizarea formelor farmaceutice prin extracţie, trebuie să se ţină seama de o serie de condiţii, un rol important revenind pe de o parte produsului vegetal şi solventului folosit, precum şi pe de altă parte procedeului de extracţie adoptat.

Schematic factorii care influenţează extracţia sînt:

1. *Produsul vegetal:* natura produsului vegetal, umiditatea produsului, gradul de mărunţire.
2. *Solventul:* natura solventului, reacţia mediului, raportul dintre produsul vegetal şi solvent, durata contactului, temperatura.
3. *Procedeul de extracţie.*

Produsul vegetal

În acest capitol vor fi urmărite natura produsului vegetal, umiditatea produsului şi gradul de mărunţire.

Natura produsului vegetal

La prepararea soluţiilor extractive se folosesc obişnuit produse vegetale uscate. Produsele vegetale proaspete sau cele stabilizate imediat după recoltare, se folosesc mai rar şi numai în cazuri speciale.

Între aceste trei feluri de produse există diferenţe care vor fi parţial exemplificate sub aspectul componentelor active care urmează să fie extrase şi al modificărilor care au loc în structura vegetalelor, la uscare.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai multe produse vegetale prin uscare şi conservare suferă o serie de modificări care pot duce uneori la scăderea principiilor active şi deci a valorii lor terapeutice.

Trebuie accentuat că în multe cazuri există o diferenţă netă între compoziţia produsului vegetal proaspăt şi a celui uscat. Începînd imediat după colectare, în unele produse vegetale au loc reacţii care micşorează cantitatea unor componente sau duc la apariţia altor componente care nu se aflau în produsul vegetal proaspăt. În aceste reacţii intervine obişnuit umiditatea (36), care favorizează fenomenele de hidroliză, accelerate de acţiunea enzimelor. Ca urmare a acestor reacţii au loc degradări; în prea puţine cazuri, prin conservare survine o creştere a cantităţii de principii active sau modificări favorabile activităţii lor terapeutice. Astfel, unele seminţe au la recoltare un embrion incomplet dezvoltat, care se dezvoltă şi ajunge la maturitate numai după o conservare de cîteva luni. Metabolismul acestor seminţe care reprezintă un sistem viu, nu încetează şi ele ating treptat o maturizare favorabilă germinării. În astfel de seminţe nu se observă, de exemplu, modificări ale lipidelor (seminţe de in, de muştar), pe cînd în seminţe „moarte" sau „zdrobite" (de exemplu la muştar) survin procese de hidroliză avansate datorită lipazelor, alături de acţiunea factorilor externi (umiditate, oxigen, lumină).

În seminţele „vii" procesele biologice interne nu influenţează calitatea produsului vegetal, din contră, în unele fructe şi seminţe pot surveni modificări care interesează sub aspectul randamentului în principii active. Astfel, în seminţele de chimion prin conservare, cantitatea de ulei volatil creşte considerabil: de le 2,5% la 4 luni, la 5% după 15 luni. Cantitatea de ulei volatil este chiar mai mare, întrucît în timp, prin volatilizare în aer, parte din ulei se pierde.

Umiditatea produsului

Trebuie ţinut seama că produsele vegetale uscate conţin o umiditate reziduală, care creşte în regiuni cu climat umed.

În principiu produsele vegetale se folosesc cu umiditatea acceptată de farmacopee, fără a fi în prealabil uscate, exceptînd situaţia amintită mai sus, cînd este necesară determinarea umidităţii şi o eventuală uscare, spre a nu depăşi limitele prevăzute de farmacopee.

Multe produse vegetale suferă prin uscare modificări profunde. În primul rînd, în produsele sau părţile din produs, folosite scurt timp după recoltare, încetează funcţiile vitale normale, adică ele sînt produse „moarte", în sensul că activitatea biologică este la început dezorganizată, apoi încetează, în produs avînd loc procese fizice, chimice şi enzimatice noi. Procesele enzimatice încep după ce produsul vegetal a pierdut un

Scanned with OKEN Scanner

anumit procent din umiditatea sa şi planta s-a veştejit. Pe măsură ce pierderea în umiditate avansează, activitatea enzimatică scade pentru ca în produsul vegetal uscat ea să înceteze. Cu cît produsul vegetal se usucă mai repede, cu atît efectele reacţiilor enzimatice sînt mai reduse, iar dacă uscarea se face repede, la o temperatură mai înaltă, reacţiile enzimatice pot fi evitate în mare măsură, produsul vegetal fiind astfel stabilizat prin inactivarea enzimelor cu ajutorul căldurii.

În prezenţa acestei umidităţi procesele enzimatice nu sînt inhibate complet şi acţiunea lor se resimte în perioada de conservare. FR IX prevede la frunzele de digitală o umiditate limitată la 5% faţă de 8% cît era prevăzut în FR VII, deoarece o uscare mai avansată este avantajoasă. În acest caz, reacţiile enzimatice sînt inhibate şi o conservare în vase bine închise asigură o stabilitate bună în timp.

Alături de reacţiile enzimatice intervin însă şi alte procese fizice, chimice sau fotochimice care, de asemenea, antrenează modificări, încît chiar un produs uscat şi bine conservat nu trebuie considerat că se păstrează neschimbat în timp. În legătură cu modificările care survin prin păstrare s-au făcut o serie de observaţii interesante care merită să fie amintite. Produsele vegetale care conţin uleiuri eterice pierd parţial din principiile active prin volatilizare cît şi prin oxidare şi polimerizare. Acest fenomen este mai pronunţat la frunze şi flori şi destul de redus la seminţele şi fructele intacte. Din acest motiv produsele vegetale care conţin uleiuri volatile nu trebuie păstrate sub formă de pulbere. Chiar la adăpost de oxigenul atmosferic, în unele uleiuri esenţiale au loc reacţii de autooxidare cu formare de acizi rezinici. Astfel, aldehidele din uleiul volatil de mentă se autooxidează la acidul corespunzător pe seama oxigenului luat de la alte molecule de aldehide. Acestea din urmă sînt transformate în hidrocarburile respective, iar acizii rezultaţi se polimerizează, formînd rezinele care caracterizează degradarea uleiurilor volatile. În unele produse vegetale componentele active se formează în timp datorită unor procese enzimatice, cum este cazul cumarinelor din *Melilotus, Asperula.* În produsele vegetale cu glicozide, îndeosebi glicozide cardiotonice, procesele enzimatice care au loc la păstrare duc la inactivări importante (frunze de digitală, bulb de scila, frunze de convalaria). La fel se inactivează unele droguri care conţin saponine. Dimpotrivă, produsele vegetale care conţin glicozide oximetilantrachinonice (scoarţă de frangula, de cascara) trebuie conservate timp de cel puţin un an, pentru ca antranolii şi glicozidele antranolice aflate în produsul proaspăt şi care produc iritaţii şi colici să se transforme prin oxidare în oximetilantrachinone. Produsele vegetale care conţin vitamine, în special acid ascorbic, pierd aproape în întregime vitaminele la păstrare îndelungată. Produsele vegetale cu taninuri, de asemenea se pot modifica prin oxidarea taninurilor la flobafene. Deoarece majoritatea produselor

Scanned with OKEN Scanner

vegetale conţin cantităţi variabile de taninuri, care conduc la incompatibilităţi chimice şi chiar fiziologice şi favorizează degradarea soluţiilor extractive prin trecerea în flobafene insolubile, s-a preconizat detaninizarea unor soluţii extractive (34, 35).

Un alt aspect de care trebuie să se ţină seama la prelucrarea plantelor uscate este acela al transformărilor rezultate prin uscare şi al reacţiilor multiple care au loc sub acţiunea factorilor externi.

Prin uscare, celulele vegetale se contractă şi eventual se rup, astfel încît enzimele pot veni în contact cu unele componente şi dau loc la reacţiile amintite mai sus. Protoplasma din celule se concentrează treptat şi se usucă, încorporînd diferite substanţe dizolvate în ea. În acelaşi timp, prin unele precipitări ireversibile şi reacţii moleculare, repartiţia substanţelor care s-au aflat în produsul vegetal proaspăt, este modificată.

Gradul de mărunţire

Un factor important în realizarea soluţiilor extractive îl constituie gradul de mărunţire al produsului vegetal.

În principiu, produsele vegetale supuse extracţiei ar trebui să fie pulverizate cît mai avansat pentru a se asigura o extracţie mai completă. Totuşi, în multe cazuri, un grad de pulverizare avansat este nefavorabil, fie prin faptul că îngreuiază filtrarea, fie că se extrag multe substanţe balast, care ulterior pot sedimenta. Din acest motiv gradul de pulverizare trebuie ales în funcţie de structura produselor vegetale. Cele care au ţesuturi tari, cum sînt scoarţele, rădăcinile, seminţele, se pulverizează mai fin decît cele cu ţesuturi friabile: florile, frunzele sau ierburile.

La extragerea produselor vegetale cu solvenţi organici anhidri, cînd extracţia nu se face prin osmoză şi difuziune, pulverizarea va fi cît mai fină, spre a fi degradate majoritatea celulelor.

Aşa cum s-a mai precizat, la păstrare, produsele vegetale pulverizate suferă mai puternic acţiunea factorilor externi decît cele întregi sau divizate în fragmente mari. De aceea produsele vegetale sînt păstrate ca atare, iar pulverizarea se face numai înaintea extracţiei.

În special trebuie atras atenţia că produsele vegetale care conţin uleiuri volatile prezintă variaţii mari în ulei volatil, după cum se poate vedea în tabelul 1, care reprezintă date analitice găsite la produse din comerţ sub formă de pulbere (I) şi nepulverizate (II).

Farmacopeele prevăd, în general, un anumit grad de mărunţire a produselor vegetale folosite la prepararea soluţiilor extractive. Astfel, FR prevede că florile, frunzele şi rădăcina de alteea se trec prin sita I, rizoamele, scoarţele şi rădăcinile, prin sita III, fructele şi seminţele, prin sita IV, iar produsele vegetale, care conţin alcaloizi sau glicozide, prin

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

Denumirea produsului vegetal	Conținutul în ulei volatil g %	
	I	II
Frunze de mentă	0,01—0,37	0,01—2,40
Frunze de salvie	0,25	0,81—2,31
Semințe de chimion	0,18—3,41	2,28—4,49

sita V. Gradul de mărunțire prescris, trebuie respectat, întrucît randamentele sînt influențate atît de procedeele de extracție, cît și de gradul de mărunțire al produsului vegetal.

O mărunțire avansată (sita V) este avantajoasă pentru randamentul în substanțe extrase. Acest fapt implică necesitatea dotării farmaciilor cu moriști pentru pulverizarea la nevoie a produselor vegetale.

Într-un studiu efectuat de V. L. Gorodinskaia și M. M. Iampolskaia (38) în ce privește influența gradului de mărunțire asupra extracției arbutinei din frunzele de uva ursi supuse decocției, se arată că randamentele de extracție variază direct proporțional cu finețea pulberii: 53% (sita I); 76% (sita II); 93% (sita IV) și 98% (sita VI).

Rezultate asemănătoare sînt raportate și în cadrul decocției din rădăcina de primula, cînd dependent de gradul de mărunțire se obțin soluții extractive apoase cu un reziduu și un indice hemolitic (I. H.) crescut (tabelul 2).

TABELUL 2

Sita	I.H.	Reziduu %
II	450	13,2
III	1 400	16,7
IV	2 100	18,2
V	2 800	20,8
VI	4 000	24,5

În cazul infuziei de ipeca se obțin, de asemenea, randamente mai mari pe măsură ce gradul de divizare al produsului vegetal crește (tabelul 3).

TABELUL 3

Sita	Alcaloizi % extrași din produsul vegetal
I	0,0032
II	0,0047
III	0,0072
IV	0,0080

Scanned with OKEN Scanner

Procedeele moderne de extracţie care folosesc acţiunea mecanică în vederea grăbirii extracţiei, includ şi o sfărîmare a produsului vegetal umectat cu solventul, pe toată durata procesului de extracţie. Astfel, începînd de la prelucrarea produsului vegetal umectat în mojar şi trecînd prin diferite alte procedee de prelucrare mecanică: zdrobirea într-o moară cu şurub helicoidal (Wolf) de tipul maşinilor de tocat carne; zdrobirea într-o moară coloidală (39); zdrobirea într-o moară cu ajutorul unei elice cu mare turaţie (40, 41, 42) şi pînă la utilizarea acţiunii undelor ultrasonore şi a fenomenului de cavitaţie (43, 44, 114), mărirea randamentelor de extracţie este justificată în cea mai mare măsură tocmai de gradul fin de diviziune care afectează şi un mare procent de celule vegetale. Trebuie menţionat însă că în multe cazuri o pulbere fină măreşte cantitatea de substanţe balast (46).

Solventul

În acest capitol vor fi urmărite: natura solventului, reacţia mediului, raportul dintre produsul vegetal şi solvent, durata contactului şi temperatura.

Natura solventului

La prepararea soluţiilor extractive se folosesc ca solvenţi, după caz: apa, alcoolul de diferite concentraţii, amestecuri de alcool şi eter. În acelaşi scop au fost propuse amestecuri de alcool cu glicerină şi apă, propanol, alcool metilic, cloroform, benzină, eter de petrol, eter etilic, precum şi extracţia în prezenţa substanţelor tensioactive, a unor emulgatori sau detergenţi etc. Alegerea solventului şi a concentraţiei lui se face ţinînd seama de substanţele ce urmează a fi extrase, precum şi de substanţele inerte care nu trebuie antrenate în soluţie.

Dacă se ţine seama că în produsele vegetale circulaţia tuturor substanţelor active se face în mediu apos, rezultă că extracţia optimă a principiilor active s-ar realiza cu apă. În realitate situaţia este diferită. Produsul vegetal uscat nu trebuie comparat cu o substanţă chimică deshidratată, ci trebuie să fie considerat ca un produs complex, ţinînd seama de toate modificările care au loc în timpul uscării. Prin trecerea protoplasmei celulare din stare de sol în stare de gel, deşi natura chimică în sine se modifică puţin, pot avea loc unele procese de coagulare ireversibilă datorită căldurii sau îmbătrînirii coloizilor, alături de unele reacţii enzimatice şi chimice. Concomitent cu moartea celulei, substanţele active dizolvate în sucul celular din vacuole, ajung în contact cu pereţii celulari, cu care, după caz, pot forma combinaţii solubile sau

Scanned with OKEN Scanner

insolubile. De altă parte unele substanţe insolubile în apă, cum sînt uleiurile volatile şi componentele lor, rezinele, alcoolii superiori, vitaminele liposolubile etc. sînt menţinute în soluţie, în suspensie sau sînt emulsionate cu ajutorul unor substanţe hidrofile de tipul emulgatorilor U/A al căror efect poate să înceteze după moartea celulei, astfel încît componentele respective să nu mai fie solubile în apă. În sfîrşit, pectinele insolubile (protopectinele) la încălzire trec în pectine solubile.

De asemenea, prin concentrarea conţinutului celular are loc o micşorare a pH-ului acestuia, unele sisteme tampon sînt dereglate şi substanţele stabile în condiţii normale pot suferi modificări în condiţiile nou create.

Ceea ce interesează deci în procesul de extracţie — este ca produsul vegetal să fie adus pe cît posibil într-o stare apropiată de starea în care se afla iniţial, cînd celula era vie şi care să permită difuziunea şi osmoza, implicit dizolvarea substanţelor din celula vegetală.

S-a stabilit că celulele moarte pierd puterea lor osmotică, totuşi cînd prin peretele celular pătrunde o cantitate de umiditate, puterea osmotică a celulei este restabilită în oarecare măsură. Explicaţia acestui fenomen poate fi următoarea: peretele celular constă, în general, din celuloză, grupările hidroxil ale acesteia au o afinitate pronunţată pentru grupările hidroxilice ale apei, alcoolului şi glicerolului. Capacitatea de îmbibare este pentru apă egală cu cea a glicerolului şi mult superioară celei a alcoolului etilic. După C. Nägeli peretele celular este constituit din complecşi cristalini ultramicroscopici aranjaţi în micele spiralate. Fiecare din aceste micele este înconjurată cu un film de apă. La celulele vii spiralele sînt orientate paralel cu axa celulei şi apa este menţinută între ele. Cînd celulele mor, apa părăseşte spaţiile dintre micele, ele se orientează perpendicular pe axa celulelor şi formează o membrană continuă. Ca urmare a acestui fenomen are loc o contracţie transversală considerabilă a celulelor, în timp ce contracţia longitudinală este slabă. La umectare fenomenul este reversibil. Aceste două teorii, a hidratării şi a existenţei micelelor spiralate, explică parţial reluarea procesului de osmoză la nivelul peretelui celular.

Solventul hidrofil acţionează în prima fază asupra pereţilor celulelor vegetale care devin semipermeabili şi permit schimburi de substanţe între solvent şi conţinutul celular. Solventul pătrunde în interiorul celulelor, îmbibă protoplasma celulară şi devin celule osmotice. Procesele de schimb care au loc constituie fenomenul de difuziune celulară, iar extracţia are loc datorită unor fenomene de osmoză şi difuziune.

Extracţia principiilor active din produsele vegetale este condiţionată de îndeplinirea de către solvent a două deziderate şi anume:

— capacitatea mare de îmbibare a produsului vegetal pentru a favoriza osmoza — difuziunea;

Scanned with OKEN Scanner

— capacitatea de dizolvare a majorității principiilor active (52).

Cum prima condiție este îndeplinită de amestecuri hidro-alcoolice cu o concentrație scăzută de alcool, iar a doua condiție impune o concentrație alcoolică crescută, este indispensabil să se stabilească pentru fiecare produs vegetal, în parte, concentrația alcoolică optimă obținerii randamentelor maxime.

Un studiu pentru stabilirea concentrațiilor optime trebuie să țină seama de stabilitatea în timp a componentelor active extrase, precum și de stabilitatea produsului față de microorganisme (53). Din acest motiv, deși dependent de natura produsului vegetal s-au obținut rezultate optime la concentrații alcoolice variind între 40° și 80°, totuși pentru că stabilitatea produselor este cea mai bună la concentrații alcoolice între 65° și 75°, s-a propus pentru prelucrarea soluțiilor extractive alcoolice — alcoolul 70° (54).

Condițiile optime de extracție în ce privește solventul pentru toate produsele vegetale, nu sînt totdeauna cunoscute. Compoziția lichidului este, în general, astfel aleasă încît să dizolve cît mai selectiv substanțele active și cît mai puține substanțe care nu interesează din punct de vedere terapeutic. Solvenții trebuie să fie stabili, neutri, ușor de îndepărtat prin evaporare, netoxici și neinflamabili.

Asemenea rezultate nu se pot obține cu un singur solvent, de aceea se recurge în majoritatea cazurilor la asocieri de solvenți și în unele cazuri pentru mărirea randamentelor se preconizează adaosuri de substanțe umectante (tensioactivi) sau capabile a aduce sub formă de dispersie coloidală substanțe greu solubile în solvenții clasici (substanțe macromoleculare care în mediu apos formează micele) (66, 67, 19, 69).

Folosirea ultimului tip de substanțe (obișnuit polisorbați, mai rar săruri alcaline ale acizilor grași sulfatați) are scopul de a umecta drogul și a facilita procesele de osmoză și difuziune, mărind astfel randamentele.

Din cele arătate mai înainte, reies și o serie de condiții pe care trebuie să le îndeplinească solvatul, în cazul de față substanța activă din produsul vegetal, pentru a se putea realiza extracția și anume solvatul, trebuie să posede o tensiune superficială suficient de scăzută pentru a putea fi umectat de solvent și să interacționeze cu solventul, respectiv să se solvateze. De altă parte nu este suficient ca substanța activă să se poată dizolva, trebuind să existe și condiții ca fenomenul să se continue astfel încît viteza de dizolvare să fie cît mai mare.

Reacțiile de coeziune care stau la baza dizolvării pot avea loc cu viteze diferite și anume:

— mai lent decît ritmul de difuziune și transport (prin curenții de convecție) în care caz se evită formarea unui strat mai concentrat la suprafața particulelor, iar viteza de dizolvare este controlată numai de

Scanned with OKEN Scanner

reacţia interfacială de cedare a particulelor de solvat în masa solventului;

— mai rapid decît ritmul de difuziune şi transport, în care caz la suprafaţa particulelor se formează un film (strat saturat cu particule de solut solvatate), care limitează viteza de dizolvare. Aceasta va fi controlată deci numai de viteza de difuziune şi transport a particulelor de solvat, din stratul saturat, în masa solventului;

— la fel de repede ca ritmul de difuziune şi transport în care caz viteza de dizolvare va fi controlată de ambele procese.

Intervenţia difuziunii şi transportului poate deci influenţa viteza de dizolvare numai în cazul existenţei filmului în jurul particulelor care trebuie îndepărtat pentru a permite continuarea fenomenului de solubilizare (cazul substanţelor mucilaginoase). În acest caz încălzirea (55) şi agitarea (56) grăbesc difuziunea prin formarea de curenţi de convecţie, iar mărirea vîscozităţii solventului micşorează difuziunea şi implicit viteza de dizolvare. Adaosurile de tensioactivi nu influenţează semnificativ viteza de dizolvare controlată de viteza de difuziune, deoarece chiar dacă măresc viteza reacţiei la interfaţă, prezenţa stratului saturat limitează ritmul de dizolvare. Din acelaşi motiv nici mărirea suprafeţei (prin pulverizare fină) nu duce la o mărire proporţională a vitezei de dizolvare. Dacă dizolvarea este controlată de viteza de reacţie în sensul că aceasta este identică sau mai mică decît viteza de difuziune şi transport, fenomenul de dizolvare nu mai este influenţat de difuziune, respectiv de temperatură şi agitare (cazul alcaloizilor, glicozidelor). În schimb, adăugarea de tensioactivi influenţează viteza de dizolvare prin mărirea vitezei reacţiei interfaciale, ca urmare a facilitării pătrunderii în pori a solventului (58).

Cînd substanţele active din produsul vegetal nu sînt solubile în solventul ales (alegere care se face pe baza criteriilor de toleranţă fiziologică, asigurarea stabilităţii preparatului, preţul de cost etc.), pentru realizarea extracţiei este necesară prezenţa şi a altei substanţe, care prin structura sa specială să fie capabilă, pe de o parte, să corecteze tensiunea interfacială — produs vegetal-solvent —, iar pe de altă parte, să fie capabilă să creeze o legătură între solvent şi solvat. Acest lucru se poate realiza pe două căi:

— agentul de solubilizare (substanţa tensioactivă) se complexează cu substanţa activă din produsul vegetal, formînd un derivat solubil în solventul folosit;

— substanţa tensioactivă se dispersează în solventul folosit sub formă de micele care înglobează moleculele lipofile ale substanţei active din produsul vegetal.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru realizarea unei extracţii cît mai complete a substanţelor active din produsele vegetale, se preconizează următoarele trei procedee:

1. Se foloseşte un amestec constituit din solventul prescris şi alt solvent (obişnuit solventul preferenţial al substanţei active) dacă acesta este suficient de hidrofil pentru a asigura un grad mărit de hidrofilie amestecului şi a permite îmbibarea ţesutului vegetal şi dizolvarea substanţei în concentraţia dorită. Este cazul folosirii amestecurilor de apă şi alcool.

Soluţiile extractive obţinute pe această cale prezintă următoarele caracteristici:

— solventul utilizat ca intermediu este solventul preferenţial şi este miscibil cu solventul prescris;

— concentraţia substanţei active extrasă din produsul vegetal este cuprinsă între solubilitatea sa în solventul prescris şi aceea în solventul utilizat ca intermediu;

— diluarea amestecului se poate face cu solventul prescris în mod limitat, iar cu solventul utilizat ca intermediu, fără limită.

2. Se adaugă solventului substanţe bipolare tensioactive care se asociază în mediu apos sub formă de micele.

Din această categorie de agenţi de solubilizare, cele mai frecvent utilizate sînt substanţele tensioactive cunoscute sub numele de *tween*-uri sau polisorbaţi.

Farmacopeea română oficializează polisorbatul 80 (polyaethylenglycol-sorbitanum. monooleinicum), lichid galben, uleios, cu miros slab caracteristic şi gust amar, care se amestecă cu apă, alcool, cloroform şi uleiuri grase. Cu ajutorul acestei substanţe pot fi aduse sub forma de dispersie coloidală, obţinîndu-se soluţii clare, o serie de substanţe medicamentoase insolubile în apă.

Aplicaţiile solubilizării cu ajutorul substanţelor tensioactive, în scopul măririi randamentelor de extracţie a principiilor active din produsele vegetale, implică în egală măsură mărirea capacităţii de umectare a solventului, influenţarea fenomenului de osmoză prin modificarea permeabilităţii membranelor celulare (63), formarea de complecşi hidrosolubili cu alcaloizii, precum şi solubilizarea alcaloizilor bază în porţiunile lipofile ale micelelor (59, 60, 61, 62).

Din acest punct de vedere studiile sînt numeroase: încă din anul 1953 S. Butler şi O. Wiese (64) au constatat că un adaos de 20 mg de substanţă tensioactivă la 100 ml vehicul pentru percolare, măreşte cantitatea de alcaloizi extraşi din beladonă, coajă de china şi ipeca. Aceşti autori recomandă tensioactivi anionici, în timp ce A. Brochmann şi F. Harissen (65) arată că sînt preferabili tensioactivi cationici deoarece nu precipită alcaloizii.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele diferă de la un produs vegetal la altul, astfel că nu se poate generaliza folosirea unui anumit tensioactiv.

Au fost obținute randamente superioare în extracție prin acțiunea unor agenți de umectare neionogeni ca: monolaurat de sorbitan; monolaurat de polietilenglicol 400; monolaurat de propilenglicol; monolaurat de polietilenglicol 600; dilaurat de polietilenglicol 400; laurat de glicerinsorbitan; monolaurat de polietilen-sorbitan, cu rezultate pozitive. Aceste cercetări au fost confirmate și de alte lucrări amintite mai înainte, astfel încît există posibilitatea măririi randamentelor de extracție prin folosirea agenților de umectare.

Emulgatorii anion-activi nu sînt recomandabili, deoarece provoacă precipitarea alcaloizilor (43).

Tincturile preparate cu ajutorul substanțelor tensioactive de tip polisorbat prezintă unele caracteristici care le diferențiază de tincturile clasice. În afară de o concentrație crescută în substanță activă și un extractiv mai bogat, aceste tincturi pot fi amestecate cu apă sau alte tincturi cu concentrație alcoolică diferită, fără a se tulbura sau precipita. Ele au însă gustul modificat, iar soluțiile apoase spumifică. Prin conservare, datorită instabilității tensioactivilor în soluțiile hidroalcoolice, concentrația critică micelară a acestora se modifică și o parte din substanțele active solubilizate precipită. Fenomenul de sedimentare se datorește și stării coloidale a substanțelor solubilizate care prin îmbătrînire floculează (381).

Utilizarea tensioactivilor la prepararea tincturilor din produsele vegetale cu uleiuri volatile, duce la randamente mărite cu 20—25% (16), iar compoziția complexă a uleiurilor volatile extrase nu este modificată (69).

3. Unii autori au arătat că pentru obținerea unui randament superior este indicat un anumit pH care trebuie menținut în tot cursul extracției, de aceea se propune tamponarea solventului cu diferite amestecuri tampon (14).

Apa

Apa este un solvent polar care dizolvă majoritatea substanțelor organice și o serie de compuși organici ca: zaharuri, acizi, alcooli, fenoli, esteri, aldehide, amine, glicozide și săruri de alcaloizi. Omologii inferiori ai derivaților hidrocarbonați sînt, în general, mai solubili în apă decît cei superiori. Prezența în molecula unei substanțe organice a grupărilor fenolice sau alcoolice mărește solubilitatea ei în apă.

Apa dispersează coloidal gume, taninuri, mucilagii și albumine. Nu dizolvă amidonuri, celuloze, grăsimi, uleiuri volatile, rezine, hidrocarburi, vitamine liposolubile, alcaloizi liberi (cu excepția colchicinei).

Scanned with OKEN Scanner

Apa ca dizolvant prezintă şi avantajul că poate fi asociată cu acizi, baze, alcool, glicerină sau substanţe tensioactive mărindu-i-se capacitatea de solubilizare faţă de unele substanţe active mai greu solubile. Din acest motiv procedeul de extracţie al produselor vegetale cu apă este diferit după natura substanţelor de extras. La produsele care conţin alcaloizi, se recurge la o extracţie în mediu acid în prezenţa acidului clorhidric, tartric, citric (infuzie de ipeca, decoct de china, extract de opiu, extract de corn al secarei); la produsele vegetale cu saponine acide insolubile extracţia se efectuează în mediu de bicarbonat de sodiu (decoct de primula). Adaosul de glicerină pare a duce mai mult la stabilizarea soluţiilor extractive, decît la favorizarea extracţiei.

Soluţiile extractive apoase sînt invadate repede de microorganisme, de aceea pentru a se evita acest inconvenient se adaugă un conservant (nipagin) sau se înlocuieşte apa cu soluţie de cloroform 5% (extractul uscat de ratania).

Uneori soluţiile extractive apoase, în cazul preparării extractelor moi sau uscate, pentru a fi debarasate de unele substanţe inerte (pectine, amidonuri, mucilagii) sînt supuse defecării prin precipitare cu alcool. În majoritatea cazurilor extracţia cu apă este inferioară aceleia realizate cu alcool de diferite concentraţii. Aşa, de exemplu, extracţia coajei de china, în aceleaşi condiţii cu apă şi alcool 80°, duce la randamente în alcaloizi de aproximativ 33% şi respectiv 80%.

Aceleaşi diferenţe nete se observă chiar la unele substanţe solubile în apă, cum sînt de exemplu, taninurile. În cazuri rare extracţia apoasă duce la rezultate mai bune, fiind mai selectivă, în scopul urmărit (extracţia acidă la prepararea extractului de opiu). Extracţia apoasă se face prin macerare, infuzare şi decocţie; nu se recurge la percolare, deoarece drogul în percolator se îmbibă cu apă şi se umflă, ceea ce împiedică străbaterea lichidului extractiv prin masa produsului vegetal.

Aceste consideraţii explică solubilizarea unor substanţe din produsele vegetale şi justifică folosirea de diferiţi solvenţi la prepararea şi controlul soluţiilor extractive.

Alcoolul etilic

Alcoolul etilic se foloseşte în concentraţii care variază între 20—96°, iar în cazuri excepţionale unele farmacopei recomandă folosirea de alcool absolut.

Alcoolii, în general, au o polaritate cu atît mai mare cu cît greutatea lor moleculară este mai mică. Alcoolii inferiori sînt miscibili cu apa. Ei sînt solvenţi slabi pentru substanţele nepolare, ca grăsimi, uleiuri şi nu dizolvă gume, mucilagii, pectine, zaharuri, săruri minerale. Sînt

Scanned with OKEN Scanner

buni solvenţi pentru substanţele organice, acizi, alcooli, fenoli, aldehide, cetone, uleiuri volatile, răşini, coloranţi şi în general substanţe polare. Odată cu creşterea greutăţii moleculare, scade miscibilitatea cu apa şi creşte capacitatea de dizolvare pentru substanţe hidrofobe.

La prepararea extractelor uscate BP admite folosirea alcoolului metilic, acesta fiind mai economic; nu se foloseşte la prepararea tincturilor şi a extractelor fluide din cauza toxicităţii lui. La prepararea soluţiilor extractive alcoolice se foloseşte exclusiv alcoolul etilic. Alcoolul absolut acţionează puţin diferit faţă de alcoolul concentrat (96°), primul dizolvînd mai bine o serie de substanţe hidrofobe. Alcoolul concentrat sau diluat în diferite proporţii, dizolvă glicozide, săruri de alcaloizi, materii colorante, taninuri, substanţe amare, uleiuri volatile, răşini etc.

La extracţia cu alcool de diferite concentraţii, pe măsură ce concentraţia de alcool scade, cantitatea de substanţe totale extrase este, în general, mai mare. Acest fapt este interpretat uneori în sensul că îmbibarea membranelor celulare este mai avansată şi extracţia ar fi mai avantajată. În realitate fenomenul depinde de capacitatea de dizolvare în solventul respectiv a substanţelor legate prin adsorbţie de diferite substraturi. Cu alcool mai concentrat, extracţia este mai selectivă, dar randamentele sînt mai slabe. Aşa de exemplu, randamentul în alcaloizi la extracţia coajei de China faţă de conţinutul produsului vegetal creşte pînă la o anumită concentraţie de alcool, apoi scade. Mersul extracţiei este aproximativ următorul:

— alcool %	22	42	52	72	82	92
— randamentul în alcaloizi %	40	60	68	77	80	52

Pe de altă parte nu s-a putut demonstra o dependenţă între reziduul la evaporare, care este în funcţie de concentraţia alcoolică, şi acţiunea farmacodinamică a soluţiei extractive, precum se vede din cîteva date prezentate în tabelul 4 pentru tincturi cu glicozide preparate prin macerare cu alcool de diferite concentraţii (70, 75, 747).

Pe bază de considerente teoretice s-a propus ca extracţia cu alcool să se facă cu alcool 42°, care avînd vîscozitatea maximă (de trei ori mai mare ca a apei) s-ar preta atît ca un bun dizolvant pentru substanţe cu molecule mari, cît şi pentru a favoriza o mai bună conservare (71).

Tincturile preparate cu alcool mai diluat duc la randamente mai mari la ipeca şi nuca vomica, la produse mai active în cazul frunzelor de digitală. Randamentele sînt identice în cazul extracţiei coajei de China şi mai scăzute în cazul extracţiei aconitului.

Deşi extracţia cu alcool de 42° duce la randamente bune, ea prezintă inconvenientul că uneori dă preparate nestabile, astfel tincturile

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4

Tinctură de:	Caracteristici	Concentrația alcoolică 40°	55°	70°
Convalaria (flori)	Reziduu, g % Doza toxică în ml/kg cobai	5,40 9,66	5,18 9,48	4,44 9,55
Convalaria (iarbă)	Reziduu, g % Doza toxică în ml/kg cobai	4,93 12,50	4,58 14,40	3,83 18,40
Digitală	Reziduu, g % Doza toxică în ml/kg cobai	3,30 34,11	3,19 37,97	2,70 22,30
Capsela	Reziduu, g % Doza ocitocică activă ml/uter cobăiță	3,62 0,30	3,32 0,60	2,77 0,60
Viburn	Reziduu, g % Doza ocitocică activă ml/uter cobăiță	3,09 0,40	3,35 1,00	3,20 1,00
Frangula	Reziduu, g % Timp de evacuare în minute/șobolan	3,88 165	—	3,89 250
Tanacetum	Reziduu, g% Toxicitate pe pești	3,74 +	3,56 ++	3,32 +++

de ipeca și nucă vomică sedimentează abundent, iar glicozidele din convalaria scad la o treime după 6 luni de păstrare.

Exemplele amintite, ca și datele expuse la tincturi și extracte, arată că la prepararea soluțiilor extractive nu se poate stabili o normă generală în ceea ce privește concentrația alcoolică, ci pentru fiecare produs vegetal în parte se alege solventul potrivit.

În afara acestor solvenți utilizați curent s-au mai propus cu titlul experimental polietilenglicolul 400, alcoolul izopropilic (72, 73), propilenglicolul, acetona (74), glicerolul, eterul, hidrocarburile clorurate (cloroform, tetraclorura de carbon), tetrahidrofuranul etc.

Reacția mediului

Pentru a favoriza extracția unor substanțe, în special a alcaloizilor, se folosește un vehicul acid, care asigură în multe cazuri și o stabilitate mai bună a principiilor active.

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul 5 sînt prezentate o serie de date privind randamentele obținute cu diferite concentrații în alcool, ca atare sau cu adaos de acizi.

Precum se observă, rezultatele obținute în mediu acid sînt net superioare.

TABELUL 5

Tinctură de:	*Alcool concentrație (c)*	*Acidul și concentrația %*	*pH*	*Reziduu g %*	*Alcaloizi g %*
Aconit	60		4,9	2,300	0,023
	60	clorhidric 1	2,3	3,820	0,035
	45	clorhidric 1	2,3	4,270	0,019
Beladonă	60		5,4	2,160	0,033
	60	sulfuric 0,5	2,4	2,640	0,031
	45	sulfuric 0,5	2,4	3,140	0,028
	60	clorhidric 1	2,4	3,220	0,035
	45	clorhidric 1	2,2	3,650	0,026
China	60		5,4	4,220	0,790
	60	lactic 2	3,6	6,240	0,910
	45	lactic 2	3,5	6,850	0,847
Colchic	60		5,5	1,992	0,060
	60	clorhidric 1	1,5	2,018	0,079
	45	clorhidric 1	1,4	1,818	0,063
Hiosciam	60		5,5	1,550	0,026
	60	clorhidric 1	2,6	2,930	0,037
	45	clorhidric 1	2,6	2,880	0,012
Ipeca	60		5,5	1,326	0,194
	60	clorhidric 1	1,7	2,025	0,192
	45	clorhidric 1	1,4	1,732	0,228
Lobelia	60		4,8	2,100	0,102
	60	clorhidric 1	2,2	3,280	0,108
	45	clorhidric 1	2,2	3,410	0,105
Stramoniu	60		5,4	1,300	0,039
	60	clorhidric 1	1,4	1,260	0,042
	45	clorhidric 1	1,3	1,250	0,040
Nuca vomică	60		5,4	1,330	0,246
	60	clorhidric 1	1,4	1,480	0,255
	45	clorhidric 1	1,3	1,540	0,259
Veratru	60		4,5	2,540	0,077
	60	clorhidric 1	1,5	4,490	0,080
	45	clorhidric 1	1,4	2,000	0,076

Scanned with OKEN Scanner

FR prevede extracţia în prezenţă de acizi, la tinctura de aconit, beladonă, coaja de China şi ipeca, precum şi la extractele uscate de coajă de China şi de opiu.

După cum se va vedea acidularea are rolul, în anumite cazuri, de a obţine preparate mai stabile.

În cazul soluţiilor extractive apoase din produsele vegetale cu alcaloizi se recomandă acidularea soluţiei cu acid citric, tartric sau clorhidric în cantitate egală cu alcaloizii din produsul supus extracţiei (FR, Sov, Jug, OAB) cu excepţia cojii de China (1,5 pHCl la 1 p alcaloizi) (FR).

Crearea mediului acid cu o cantitate fixă de acid, aşa cum prevedea FR VII (76), nu era satisfăcătoare pentru extracţia alcaloizilor, acidul — aşa cum prevede FR — trebuie luat într-o cantitate egală cu alcaloizii din produsul respectiv luat în lucru, cînd va fi într-un mic exces, spre a realiza un pH optim de extracţie.

Produsele vegetale care conţin saponine acide se extrag în prezenţa bicarbonatului de sodiu: 1 g pentru fiecare 10 g produs vegetal (FR).

Generalizarea acestei prevederi trebuie făcută însă cu mult discernămînt chiar la produse care conţin substanţe asemănătoare. Aşa de exemplu, la extracţia rădăcinii de alteea şi a lichenului islandic, un mediu alcalin favorizează extracţia; la salep alcalinizarea este fără influenţă, iar la seminţele de in duce la randamente mai mici. De asemenea, la produsele vegetale care conţin saponine acide sau mai greu solubile, se observă o favorizare a extracţiei în mediu alcalin, iar la produsele care conţin saponine solubile, o extracţie mai scăzută (77).

Trebuie de asemenea urmărit ca realizarea unui anumit mediu acid sau alcalin în soluţiile extractive să nu antreneze reacţii chimice la adăugarea celorlalte substanţe prescrise în infuzii sau decocţii.

Raportul dintre produsul vegetal şi solvent

Fenomenele de osmoză şi difuziune au loc atîta timp, cît concentraţia în substanţele extrase în solvent este mai scăzută faţă de concentraţia din celule.

Cînd concentraţia în ambele faze este egală (considerînd solventul intracelular ca o fază, iar solventul din afara produsului vegetal, cea de a doua fază), fenomenele de difuziune încetează.

Procesele de difuziune dinspre celule către faza externă se stabilizează, prin urmare, cînd se ajunge la un echilibru de concentraţie între lichidul din celule şi lichidul din afara lor.

La produsele vegetale supuse extracţiei, procesul este complicat de prezenţa peretelui celular, respectiv şi de luarea în considerare a osmozei. Desfăşurarea proceselor de difuziune este condiţionată de pre-

Scanned with OKEN Scanner

zenţa în sistem a cel puţin două faze şi constă în trecerea substanţei dintr-o fază în alta. Acest transfer de substanţă într-un sistem închis apare spontan şi se desfăşoară pînă la stabilirea echilibrului dinamic de fază, în care, în unitatea de timp, din prima fază trece în cea de-a doua acelaşi număr de molecule care trec din a doua fază în prima fază. Acest proces termodinamic, decurgînd spontan într-un sistem izolat închis, se caracterizează prin factorul de intensitate. Acest factor în cazul nostru îl constituie mărirea presiunii hidrodinamice. În procesele de transfer de substanţă între faze, în lipsa interacţiunii chimice a componentelor, factorul de intensitate este potenţialul chimic *u*, la echilibrul dintre faze în raport cu componenta care se repartizează, valorile potenţialului chimic în ambele faze fiind egale.

Schimbînd condiţiile date, echilibrul sistemului se distruge avînd loc o deplasare a fazelor sau trecerea substanţei dintr-o fază în alta. Procesul de difuziune (trecerea masei de substanţă dintr-o fază în alta) are loc datorită mişcării moleculare şi decurge de la concentraţia mai mare a componentului dat al sistemului către concentraţia mai mică. Factorul major al transferului de substanţă sau al difuziunii îl constituie gradientul concentraţiei în direcţia:

$$x \text{ egal cu } \frac{-dc}{dx},$$

reprezentînd variaţia concentraţiei pe unitatea de parcurs a substanţei care difuzează.

Expresia matematică a difuziunii, dată de N. Fick, se poate formula ca fiind egală cu cantitatea de substanţă care difuzează printr-o suprafaţă elementară ds, într-un parcurs elementar dx, în timpul dt, cu o diferenţă de concentraţie dc:

$$dm = K.ds \frac{dc}{dx} dt$$

în care K este constanta de difuziune.

De aici se vede că randamentul extracţiei este dependent de suprafaţa de contact ds, de timpul de contact dt şi de diferenţa de concentraţie dc. Suprafaţa de contact se realizează prin divizarea materialului vegetal. Această diviziune nu trebuie să fie prea avansată, deoarece provoacă dificultăţi în procesul tehnologic, mai ales în industrie. De aceea *prea-finul* trebuie îndepărtat. Diferenţa de concentraţie se realizează folosind solvenţi în care substanţele urmărite au un coeficient de solubilitate ridicat, precum şi prin reîmprospătarea solventului.

M. Vigneron (47), bazat pe studiile lui I. Hawley (48) şi ale lui N. Fick (49), exprimă matematic procesul de extracţie, pornind de la ipoteza simplă că substanţa solubilă de extras se află la suprafaţa unui

Scanned with OKEN Scanner

suport insolubil. Astfel, la extracția printr-un simplu contact realizat practic la macerare, o cantitate dată de materie primă este tratată o singură dată cu o anumită cantitate de solvent, în condiții de timp și de temperatură ce pot varia. Deci o cantitate de materie primă care conține o cantitate de substanță extractivă stabilită convențional, egală cu unitatea, este supusă unei extracții prin contact simplu cu un volum de solvent S. După echilibru și separarea soluției extractive, substanța de extras este repartizată între soluția extractivă S_1 și solventul S_2 reținut de materia primă. Această repartiție se exprimă prin raportul între substanța extrasă q_1 și substanța rămasă în materia primă q_2 și este proporțional cu volumele S_1 și S_2.

$$\frac{S_1}{S_2} = \frac{q_1}{q_2} = a \qquad (1)$$

Acesta este *raportul de solvent* care are un rol inportant în procesul de extracție și în calculele respective. Deoarece s-a convenit că substanța extractivă este egală cu unitatea, astfel se poate scrie relația:

$$q_1 + q_2 = 1 \qquad (2)$$

Din relațiile (1) și (2) se deduce

$$q_1 = \frac{a}{a+1} \text{ și } q_2 = \frac{1}{a+1} \text{ astfel:}$$

Din relația (1) se află valoarea lui q_1:

$$\frac{q_1}{q_2} = a \qquad q_1 = aq_2$$

se înlocuiește apoi valoarea lui q_1 în relația (2)

$$q_1 + q_2 = 1 \qquad aq_2 + q_2 = 1 \qquad q_2 (a+1) = 1$$

de unde:

$$q_2 = \frac{1}{a+1} \qquad (3)$$

Aflăm valoarea lui q_1, înlocuind în relația (1) valoarea lui q_2 (relația 3)

$$\frac{q_1}{q_2} = a \qquad \frac{q_1}{\frac{1}{a+1}} = a \qquad q_1 (a+1) = a$$

de unde:

$$q_1 = \frac{a}{a+1} \qquad (4)$$

De unde se vede că q_1 este cu atît mai mare și q_2 cu atît mai mic cu cît *a* este mai mare. Acest raport este cu atît mai mare cu cît cantitatea de solvent este mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Extracţia prin contact simplu necesită cantităţi mult prea mari de solvent, ceea ce o face adesea inaplicabilă. Randamentul extracţiei va creşte la repetarea operaţiei, adică la extracţia prin contact multiplu, care reprezintă o succesiune de extracţii prin contact simplu. În acest caz, considerînd materialul vegetal complet umectat, cantitatea de substanţă extrasă (q_1) şi de substanţă reţinută de materia primă (q_2) sînt date de relaţiile:

$$q_1 = \frac{a}{a+1} \quad \text{şi} \quad q_2 = \frac{1}{a+1}$$

După al doilea contact se va extrage o cantitate din q_2 care se fracţionează în q_3 şi care apoi trece în soluţia extractivă şi o alta, q_4, reţinută în materia primă, adică

$$q_3 + q_4 = q_2 = \frac{1}{a+1} \text{ deoarece}$$

$$\frac{q_3}{q_4} = a; \quad q_4 = \frac{1}{(a+1)} 2 \text{ sau } q_4\% = \frac{100}{(a+1)} 2$$

La fel se poate demonstra că după a treia extracţie rămîne în materia primă $\frac{100}{(a+1)} 3$ din substanţa extractivă, iar după n extracţii, rămîne: $\frac{100}{(a+1)} n$ din această substanţă. Procentul de substanţă extrasă după n extracţii va fi:

$$1 - \frac{1}{(a+1)} n \cdot 100$$

Această relaţie se utilizează la calculul randamentelor extracţiei în procedeul extracţiilor repetate sau în contracurent.

Tot Hawley arată că pentru a obţine aproximativ 90% din substanţa extractivă, cu un raport solvent 10, sînt necesare 10 volume de solvent, în timp ce prin contact multiplu, după patru extracţii cu un raport solvent 1, se folosesc numai 4 volume de solvent. Dar în acelaşi timp se ştie că eficacitatea extracţiilor scade foarte repede. Într-unul din cazurile citate, Hawley arată că la prima extracţie a realizat 75%, a doua 18,75%, a treia 4,69%, pentru ca la a patra să obţină numai 1,17%.

În cazul extracţiilor repetate, pentru fiecare extracţie va corespunde un moment de echilibru dinamic de concentraţie. Timpul scurs de la o extracţie la alta, între două echilibre de concentraţie, reprezintă perioada de demaraj şi se datorează faptului că în primele operaţii de extracţie solventul întîlneşte o materie primă cu un alt grad de epuizare decît cel din perioada anterioară de echilibru. Durata perioadei de demaraj depinde de numărul de elemente, de materia primă şi de

Scanned with OKEN Scanner

raportul de solvent. La aceste aspecte teoretice, verificate în practică, datorită complexității materialului biologic, trebuie să se adauge factorul respectiv de specificitate.

Durata contactului

Din factorii cuprinși în relația lui Fick reiese importanța ce trebuie atribuită:

— suprafeței de contact, respectiv gradului de mărunțire;

— naturii solventului de extracție în care substanța activă să aibă cel mai mare coeficient de solubilitate;

— modului celui mai avantajos de reîmprospătare a solventului, respectiv procesului de extracție;

— timpului de contact sau de extracție.

În cazul percolării, unde solventul este reîmprospătat în mod continuu, intervine și viteza relativă de traversare a solventului prin masa produsului vegetal. E. Villa (50) propune pentru calculul necesar proiectării percolatoarelor, folosirea următoarei relații care stabilește timpul necesar de contact pentru a se obține starea de concentrație C_1—C_2; (diferența între concentrația principiului activ din produsul vegetal la începerea și terminarea operațiunii de extracție):

$$t = \frac{1}{K \cdot S \cdot V^2 (C_1 - C_2)}$$

în care:

S — suprafața de contact între produsul vegetal și solvent, pe unitatea de volum;

V — viteza relativă de traversare a solventului prin masa produsului vegetal;

K — constantă care caracterizează sistemul produs vegetal; solvent la o temperatură dată.

Din formulă rezultă că pentru micșorarea timpului de dizolvare este necesar ca S, V și diferența C_1—C_2 să fie cît mai mari, ceea ce se realizează prin mărunțirea avansată a produsului vegetal, prin mărirea coloanei de percolare sau percolarea forțată (cu o pompă de circulație) (51) și prin reîmprospătarea solventului.

Prelucrarea produselor vegetale

Preparatele farmaceutice prin extracție se pot realiza prin:

1. prelucrarea produselor vegetale proaspete și
2. prelucrarea produselor vegetale uscate.

Scanned with OKEN Scanner

Prelucrarea produselor vegetale proaspete

Pentru a se obține efectul integral al principiilor active din produsele vegetale s-a recurs în unele cazuri (îndeosebi în vederea realizării de preparate homeopatice) la prelucrarea plantelor imediat după recoltare.

Produsele vegetale proaspete sînt prelucrate ca atare prin macerare sau fierbere cu alcool, sau după ce au fost supuse unor operații preliminare în scopul dezorganizării țesuturilor (presare, congelare). Uneori sînt supuse unei uscări avansate prin liofilizare și prelucrate în pulberi și comprimate.

O operație importantă care conduce la produse vegetale, în care activitatea enzimatică este anulată sau considerabil redusă, constă în stabilizarea produselor vegetale proaspete. După stabilizare produsele vegetale sînt supuse prelucrărilor ulterioare, fie imediat, fie după uscare.

Prelucrarea produselor vegetale proaspete prin macerare sau fierbere cu alcool. Operația constă în macerarea produsului vegetal proaspăt, în alcool concentrat o perioadă de timp în care principiile active sînt extrase de alcoolul diluat cu apa conținută în produsul vegetal. În prima fază a operației, alcoolul concentrat acționează asupra enzimelor. Prelucrarea la cald se poate efectua prin două procedee: procedeul propus de Bourquelot și procedeul Bridel și Barel.

Procedeul Bourquelot constă din imersarea produsului vegetal imediat după recoltare, ca atare sau mărunțit convenabil, într-o cantitate de cinci ori mai mare de alcool în fierbere, adăugîndu-se, după caz, o mică cantitate de carbonat de calciu. După 30—40 de minute de fierbere, se răcește amestecul și se separă colatura. Prin acest procedeu se obține o soluție extractivă în care componentele active sînt stabilizate prin distrugerea enzimelor și prin neutralizarea acizilor aflați în produsul vegetal, evitîndu-se astfel hidroliza acidă.

Procedeul I. Bridel și A. Barel se bazează tot pe principiul extracției produsului vegetal proaspăt cu alcoolul la cald.

Operația constă în refluxarea timp de 1—3 ore a produsului vegetal cu solventul.

Prelucrarea produselor vegetale proaspete prin presare în vederea obținerii sucurilor. Pentru obținerea sucurilor se folosesc prese hidraulice de capacități variate, în care se pot realiza presiuni pînă la 20 de tone. Aceste presiuni mari sînt necesare pentru a realiza separarea a 95—97% din sucul conținut în produsul vegetal.

Sucurile obținute pot fi purificate prin dializă sau prin filtrare prin bujii și sterilizate prin tindalizare sau diferite procedee, pentru a împiedica fermentarea.

Deși sucurile conțin practic totalitatea substanțelor solubile, aflate în produsul vegetal proaspăt într-un echilibru și raport identic, totuși

Scanned with OKEN Scanner

ele sînt puţin folosite, pe de o parte din cauză că la acest mod de prelucrare nu se pretează decît produsele vegetale care conţin cantităţi mari de suc (fructe, frunze), iar pe de altă parte din cauza conservării defectuoase. Sucurile, chiar dacă sînt sterilizate, pot suferi modificări ale componentelor active datorită proceselor fizico-chimice care au loc între componente şi, mai ales, sub acţiunea factorilor externi, întrucît sterilizarea prin căldură sau conservarea cu substanţe antiseptice inhibă reacţiile enzimatice şi atacul microorganismelor, dar nu evită o serie de reacţii hidrolitice şi oxidative sau fenomenele de maturare a coloizilor. Din aceste motive, uneori, sucurile se usucă prin atomizare sau prin liofilizare, iar substanţa uscată se prelucrează în comprimate sau drajeuri.

Prelucrarea produselor vegetale proaspete, care conţin cantităţi mari de suc, cu zahăr, cînd prin procese de osmoză se formează în timp un sirop stabil, care conţine componentele solubile din produs. Acest procedeu aplicat în medicina populară (sirop de nuci verzi) este utilizat şi în industria alimentară.

Prelucrarea produselor vegetale proaspete prin congelare se bazează pe acţiunea dezagregantă a congelării asupra ţesuturilor proaspete datorită măririi volumului conţinutului celular şi ca urmare a ruperii membranelor. Dacă produsul vegetal nu conţine suficientă umiditate, este supus unei îmbibări cu solventul de extracţie şi apoi este tratat în vase Dewar cu zăpadă carbonică şi menţinut în stare congelată timp de trei zile. După aceasta se efectuează extracţia prin procedeele obişnuite.

Prin acest procedeu se obţine un efect comparativ cu acela realizat prin acţiunea mecanică a ultrasunetelor.

Prelucrarea produselor vegetale proaspete sub formă de pulberi şi comprimate, după ce au fost deshidratate complet în vid sau prin liofilizare, în prezenţă de lactoză, amidon, celuloză etc. Astfel de preparate industriale, introduse în unele ţări sub numele de Teeps şi Plantrite sînt destul de răspîndite şi conţin într-o formă puţin modificată produsul vegetal din care provin.

Preparatele uscate de tipul Teeps, industrializate în Germania, nu sînt unanim acceptate. Deşi aceste preparate sînt realizate în condiţii foarte menajate, în scopul de a menţine integral componentele produsului, comparativ cu soluţiile extractive, ele par a nu avea aceeaşi acţiune terapeutică. Explicaţia acestei comportări pare a rezulta din faptul că „extracţia" în tubul digestiv a substanţelor active din pulberea ingerată şi deci acţiunea terapeutică respectivă este mai neregulată şi incompletă, comparativ cu resorbţia substanţelor administrate sub formă de soluţii extractive (infuzii, tincturi, extracte).

Această activitate diferită s-a stabilit în special în cazul frunzelor de digitală administrată în pulberi, pilule sau în comprimate comparativ cu infuzia sau tinctura.

Scanned with OKEN Scanner

Prelucrarea produselor vegetale proaspete în vederea stabilizării

Prin stabilizarea produselor vegetale se înţelege, în general, prelucrarea acestora, astfel încît enzimele pe care le conţin să fie inactivate, evitîndu-se în acest fel procesele şi transformările substanţelor active conţinute în produsele vegetale care ar putea avea loc sub acţiunea enzimelor.

Procedeele de stabilizare urmăresc fie obţinerea de produse finite „stabilizate", fie stabilizarea produsului vegetal.

Ca produse finite se realizează tincturi, extracte fluide sau extracte uscate. Acestea se prepară din planta proaspăt recoltată, nemărunţită, prin fierbere cu alcool concentrat, uneori adăugîndu-se şi carbonat de calciu, precum s-a arătat mai înainte. Aceste produse finite „stabilizate" nu trebuie să fie confundate cu preparatele realizate prin extracţie din produsele vegetale stabilizate.

Produsele de tipul de mai sus nu sînt stabilizate în sensul că ulterior, în ele nu mai pot avea loc nici un fel de modificări. De asemenea nu se poate afirma că prin extracţia cu alcool în fierbere se realizează un produs cu o compoziţie mai apropiată de starea în care substanţele active se aflau iniţial în plantă. Astfel, prin extracţia la cald unele componente pot fi alterate, unii coloizi sînt precipitaţi ireversibil, unele substanţe extrase la cald pot sedimenta la rece şi în timpul conservării. De altă parte influenţa factorilor externi (oxigenul, lumina) nu este înlăturată, iar unele procese fizice şi chimice au loc şi în tincturile stabilizate.

Stabilizarea produselor vegetale prezintă un interes deosebit pentru următoarele motive: prin stabilizarea produsului vegetal componentele acestuia rămîn nemodificate toată perioada de conservare pînă la prelucrare, fără să necesite un volum mare de depozitare (cum este cazul produsului vegetal proaspăt) sau precauţii speciale de evitare a mucegăirii sau prelucrarea numai în sezonul recoltării.

Din produsul vegetal stabilizat se pot realiza preparate cu o compoziţie apropiată de aceea a plantei.

Stabilizarea se poate realiza prin mai multe procedee şi anume prin acţiunea vaporilor de alcool fierbinţi, prin încălzire şi prin acţiunea unor substanţe chimice. Chiar printr-o uscare normală se realizează o stabilizare, deoarece prin deshidratare umiditatea este redusă sub limita indispensabilă reacţiilor enzimatice, eliminîndu-se astfel un factor important care contribuie la degradarea componentelor active.

Prin uscare se realizează o stabilizare a componentelor active faţă de majoritatea reacţiilor de degradare, inclusiv acţiunea enzimelor care, chiar dacă nu sînt distruse, sînt mult stînjenite în activitatea lor.

Scanned with OKEN Scanner

Această stabilizare prin uscare este considerată şi demonstrată suficientă pentru majoritatea produselor vegetale. Cu toate acestea, în cazul unor produse vegetale care conţin glicozide (îndeosebi în cazul digitalei), acţiunea enzimelor care are loc în cursul uscării, poate transforma o parte din glicozidele primare în glicozide secundare.

Ionescu Stoian P. şi colab. (78) au arătat că prin uscarea frunzelor de digitală la temperatura obişnuită şi apoi în etuvă la 40°, nu au loc transformări ale glicozidelor primare în secundare, dar că sistemul enzimatic nu este inactivat (79).

La produsele vegetale care conţin glicozide de tipul saponinelor şi a substanţelor amare, problema se prezintă la fel şi foarte probabil şi în alte cazuri survin astfel de procese enzimatice, care însă au fost mai puţin studiate.

În schimb la produsele vegetale care conţin alcaloizi, stabilizarea, după cunoştinţele de astăzi, pare a nu fi necesară. În planta proaspăt recoltată, alcaloizii sînt legaţi într-un complex de tanoalcaloizi, care se desface cînd planta moare şi alcaloizii liberi reacţionează cu acizii din produs, trecînd sub formă de săruri ale acizilor organici (malaţi, malonaţi etc.) sau anorganici (sulfaţi, fosfaţi). Această transformare nu este însă totală, ceea ce face ca, de exemplu, produsele vegetale cu alcaloizi midriatici să acţioneze mai slab, dar timp mai îndelungat, în comparaţie cu cantitatea corespunzătoare de alcaloid pur. La fel acţionează diferit alcaloizii purinici, de exemplu cafeina din cola stabilizată faţă de cafeina pură. Din acest motiv nu se recurge decît cu unele excepţii la stabilizarea produselor cu alcaloizi sau la preparate stabilizate din aceste produse.

Soluţii extractive stabilizate se pot obţine şi prin deshidratarea produsului vegetal proaspăt cu sulfat de sodiu anhidru, după care se face extracţia cu alcool concentrat, cînd acţiunea enzimatică este inhibată. În acest mod se obţin de exemplu tincturi sau extracte de valeriană stabilizate, care sînt complet lipsite de miros.

Stabilizarea produselor vegetale cu vapori de alcool. Operaţia se poate realiza în autoclave obişnuite. Se încălzeşte autoclava goală la aproximativ 100°, se introduce apoi produsul vegetal aşezat în coşuri de sîrmă suprapuse, se închide autoclava şi se introduce prin tubul de nivel alcoolul concentrat, după care se încălzeşte pînă la eliminarea aerului şi pînă se atinge din nou temperatura de 100°. Se ţine la această temperatură 5—10 minute, după care robinetul autoclavei se leagă cu un refrigerent şi se distilă alcoolul. Planta astfel stabilizată îşi modifică foarte puţin aspectul. După stabilizare ea se usucă repede în etuvă la 40—45°.

În cantităţi mai mari stabilizarea produselor vegetale se face în autoclave mari, cu pereţi dubli, încălzirea făcîndu-se cu vapori de apă. Produsul vegetal se introduce în autoclavă întins în straturi subţiri pe

Scanned with OKEN Scanner

plase de sîrmă sau pe tăvile unui vagonet. Autoclava este în legătură de o parte cu generatorul de vapori de alcool, iar de altă parte cu un refrigerent în care, după stabilizare, vaporii de alcool se condensează pentru recuperare (fig. 4).

În figurile 5 şi 6 sînt reprezentate: o instalaţie improvizată de laborator şi aparatul Herrisey.

Stabilizarea produselor vegetale în autoclave, cu vapori de alcool este legată de o parţială pierdere de substanţe, deoarece cantităţile mici de vapori de alcool se condensează pe produs şi duc la o parţială „extracţie". Pierderile sînt minime dacă operaţia este bine condusă.

Goris şi Liot (81) propun stabilizarea produselor vegetale prin autoclavare timp de 1—5 minute la o presiune de 0,25 atm. în vapori de alcool sau de acetonă. Goris şi Arnould arată că se poate realiza o stabilizare şi cu vapori de apă la 105°, îndeosebi a produselor vegetale cu textură densă (scoarţe, rădăcini).

Stabilizarea produselor vegetale prin căldură. Un alt procedeu de stabilizare constă în inactivarea enzimelor prin căldură. Operaţia de stabilizare prin căldură este destul de delicată. Încălzirea trebuie să se facă foarte repede, la o temperatură care inactivează enzimele şi care în acelaşi timp duce la uscarea produsului vegetal. Încălzirea iniţială a acestuia la o temperatură sub 50° favorizează activitatea enzimatică. De aceea încălzirea la temperaturi de 30—40° trebuie complet evitată, deoarece nu se realizează o stabilizare, ci, din contra, se favorizează procesele enzimatice. De asemenea, trebuie evitată încălzirea la o temperatură prea înaltă care ar putea cauza unele pierderi sau inactivări de substanţe active. Timpul, în care produsul capătă temperatura optimă stabilizării, trebuie să fie cît mai scurt. În acest scop planta proaspătă se introduce în etuve sau camere de uscare, cu ventilaţie bună, încălzite la 100—110°, cînd temperatura scade la aproximativ 70—80° şi se continuă încălzirea, astfel încît produsul vegetal să ia repede această temperatură. Temperatura de stabilizare se alege în funcţie de produsul vegetal. Astfel, digitala se stabilizează la aproximativ 70°, adonisul la 110°, strofantul la 80—100° etc. Timpul de menţinere la această temperatură trebuie să fie relativ scurt. Peroxidazele care sînt relativ termorezistente sînt inactivate printr-o încălzire de 5—10 minute la 90°. Cum trebuie să se ţină seama şi de timpul pînă cînd produsul vegetal se încălzeşte la temperatura indicată, stabilizarea se face obişnuit un timp mai îndelungat şi anume circa 30 de minute. Unele fructe şi seminţe care conţin oxidaze sau lipaze, se încălzesc 30—60 de minute la 100°.

Temperatura aceasta înaltă coagulează albuminele şi inactivează complet enzimele. Ea antrenează obişnuit şi o colorare a produsului, mai ales a frunzelor, fără a fi legată însă de inactivări importante. În cazul produselor vegetale care conţin uleiuri volatile sau a produselor

Scanned with OKEN Scanner

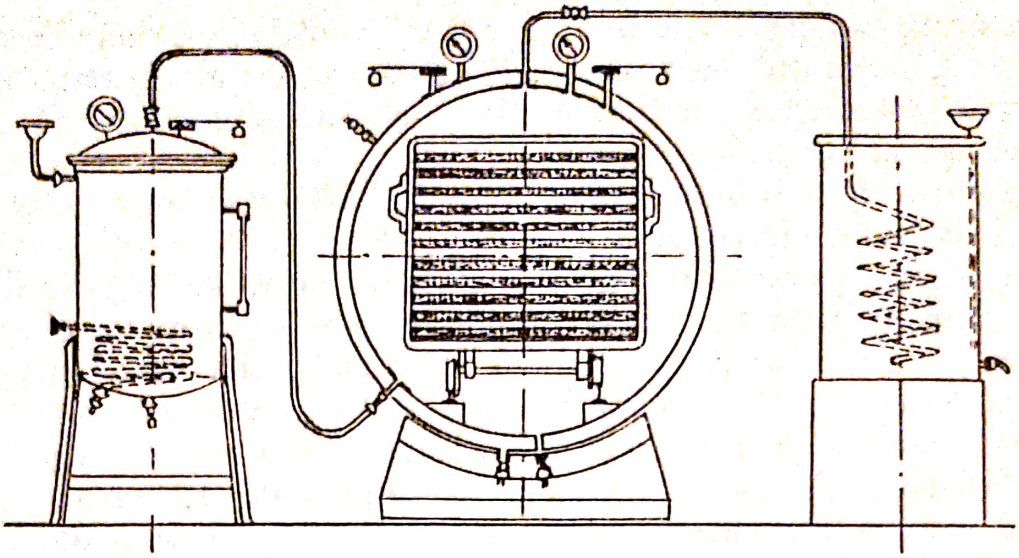


Fig. 4. Instalație industrială pentru stabilizarea produselor vegetale.

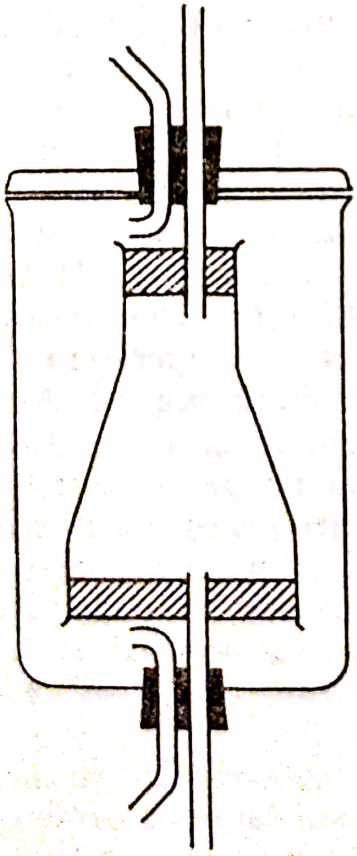


Fig. 5. Instalație de laborator pentru stabilizarea produselor vegetale.

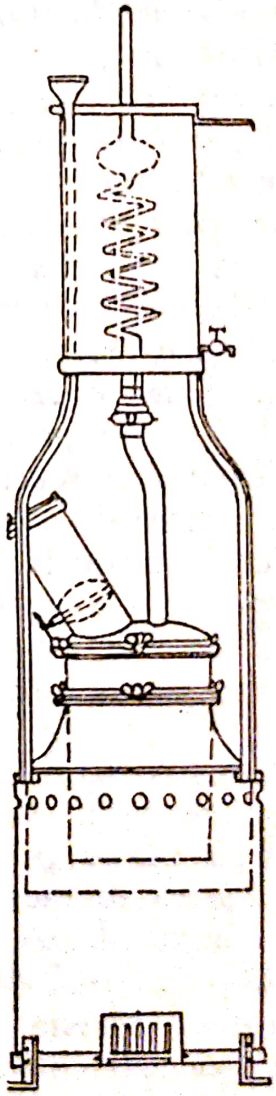


Fig. 6. Aparatul Herrisey.

Scanned with OKEN Scanner

foarte suculente, pierderile sînt relativ mai mari. Uscarea completă a produselor după stabilizare se face la o temperatură mai joasă.

După uscare produsele vegetale stabilizate trebuie păstrate în vase bine închise.

Uneori pentru a stînjeni procesele enzimatice se recurge la o uscare rapidă fără a se realiza și stabilizarea produsului vegetal. Astfel, se recurge pentru cantități mici la uscarea la temperatură joasă în vid sau prin congelare. Prin congelare cu zăpadă de bioxid de carbon se realizează o uscare, fără însă ca enzimele să fie complet inactivate. Acest mod de lucru menține componentele într-o stare foarte apropiată de aceea în care s-au aflat în produsul vegetal.

Stabilizarea produselor vegetale cu substanțe chimice. Acest procedeu de stabilizare folosește unele substanțe chimice care inhibă acțiunea enzimelor asupra cărora acționează ca niște „otrăvuri". Astfel de substanțe pot reacționa însă și cu componentele active din produs. S-a realizat astfel stabilizarea opiului brut cu fluorură de potasiu, pentru a inhiba dedublarea morfinei la uscare; a produselor taninoase cu bisulfit de sodiu, pentru a evita oxidarea acestora; a produselor cu glicozide prin adăugarea de sulfat de amoniu sub triturare la produsul proaspăt mărunțit. În acest din urmă caz, enzimele precipită, iar glicozidele sînt extrase cu un solvent organic nemiscibil cu apa (benzen, cloroform).

Procedeul își găsește aplicare la obținerea în stare pură a scilarenului și a digilanidului A, B și C.

În cazul cînd substanțele active sînt stabile la un anumit pH acid, se poate evita acțiunea enzimatică realizîndu-se extracția în mediu acid, de exemplu: acid acetic 5%. La extracția opiului se obțin rezultate bune cînd se folosește ca solvent apa saturată cu bioxid de carbon.

Pentru stabilizare s-a mai recomandat folosirea bioxidului de carbon și a aldehidei formice sub presiune, precum și alte substanțe cu aplicare limitată.

În toate aceste cazuri, acțiunea enzimatică este inhibată.

Cu titlu informativ arătăm mai jos și un caz în care dimpotrivă, pentru realizarea unei extracții se folosește tocmai acțiunea enzimelor aflate în produsul vegetal. Acest procedeu aplicat în cazul prelucrării alcaloizilor din iarba de mac, constă în presarea masei mărunțite de produs vegetal în recipiente închise, ferite complet de aer. În masa presată are loc un proces de fermentare cu formare de acid lactic, care în același timp asigură conservarea. Formarea de acid lactic este favorizată, introducînd în amestec amidon, melasă sau zahăr. Procesul de fermentare durează aproximativ șase săptămîni, după care materialul fermentat se prelucrează în vederea separării morfinei și a altor componente active.

Prelucrarea produselor vegetale proaspete, fie ca atare, fie după stabilizare, deși prezintă un interes deosebit, nu se aplică decît într-o mă-

sură restrînsă nefiind economică. În farmacie şi industria farmaceutică se prepară, în general, soluţiile extractive din produse vegetale uscate.

Colectarea şi uscarea produselor vegetale au depăşit cadrul de preocupare al oficinei, fiind de domeniul industrial. Din acest motiv, uscarea produsului vegetal va fi discutată numai pe scurt.

S-a amintit că în plantă, după colectare, au loc o serie de procese enzimatice şi chimice care modifică parţial raportul în care substanţele active se aflau în produsul proaspăt. Se poate afirma că în plante există mai multe substanţe primare decît acelea cunoscute şi izolate pînă în prezent, care se modifică sau se distrug în procesul de uscare.

Din acest motiv, uscarea plantelor medicinale trebuie să fie astfel condusă, încît procesele enzimatice, inactivările sau pierderile de substanţe active să fie reduse la minimum. De asemenea, aspectul şi culoarea trebuie să fie modificate cît mai puţin. Operaţia de uscare prezintă o importanţă deosebită, de ea fiind legate calităţile şi proprietăţile ulterioare ale produsului vegetal. Acesta trebuie recoltat cu grijă în saci sau în coşuri, fără a fi presat şi transportat imediat la locul unde se face uscarea. O presare puternică în saci trebuie evitată, deoarece produsul vegetal se „încinge" ca urmare a proceselor de fermentare care au loc cînd se produc descompuneri. Din acelaşi motiv produsul vegetal proaspăt recoltat nu trebuie adunat în grămezi.

Prelucrarea produselor vegetale uscate

Uscarea se poate face la temperatura ambiantă sau cu ajutorul căldurii. Uscarea la temperatura ambiantă, „uscarea naturală" se poate face la soare, în aer liber, la umbră sau în spaţii adăpostite. La soare uscarea este economică şi rapidă, însă nu se poate aplica decît rădăcinilor, rizoamelor şi cojilor. Diferiţi coloranţi vegetali şi chiar unii acizi organici sînt descompuşi sub acţiunea razelor solare.

Uscarea în aer liber fiind dependentă de condiţiile atmosferice, nu se poate aplica în toate cazurile; se preferă uscarea în spaţii adăpostite, în care circulaţia aerului este favorizată de curenţi naturali, coşuri sau ventilatoare. Plantele se întind pe suporturi sau plase prevăzute cu rame, aşezate unele deasupra celorlalte, cu spaţii între ele de 30—40 cm pentru circulaţia aerului. Uscarea durează dependent de condiţiile atmosferice şi de natura produselor vegetale respective, 2—3 zile. Concepţia că uscarea naturală ar fi superioară uscării cu ajutorul căldurii nu este justificată. Ceea ce interesează este ca umiditatea din plantă să fie îndepărtată cît mai repede şi la o temperatură care nu influenţează componentele active. Din acest motiv uscarea în diferite instalaţii de uscare cu aer cald este mai sigură şi mai rapidă, însă este mai costisitoare.

Scanned with OKEN Scanner

În principiu, uscătoarele cu aer cald sînt constituite dintr-o cameră mare în care se află etajere mobile pe care se așază plantele în strat subțire. Aerul cald intră lateral cînd camerele sînt înguste și lungi, etajerele ocupînd aproape tot spațiul liber sau, cînd sursa de căldură este la partea inferioară, sub etajere, aerul cald se ridică și trece peste produs.

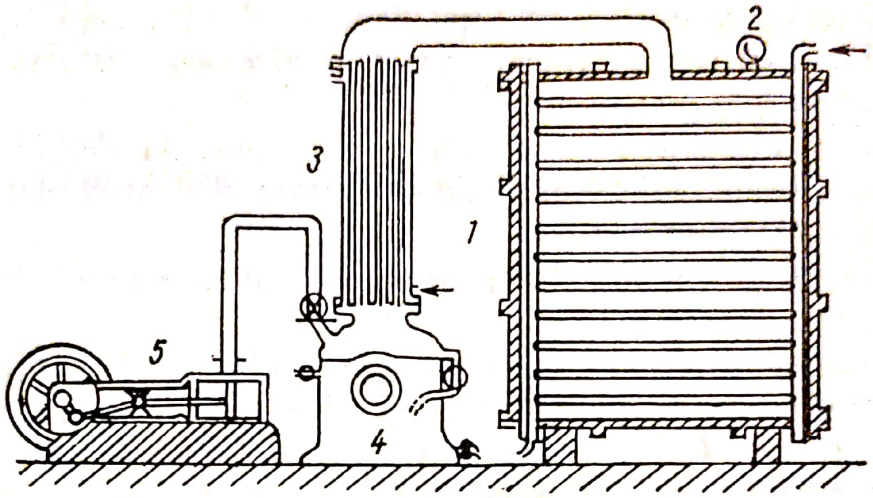


Fig. 7. Instalații pentru uscare cu aer cald.

1 — etuvă cu rafturi și pereți dubli prin care circulă aer cald; *2* — termometru; *3* — refrigerent; *4* — rezervor condens; *5* — pompă aspiratoare.

În primul caz ventilația se realizează de un exhaustor, în al doilea caz ea poate fi realizată de un coș. Curentul de aer este continuu, încălzirea fiind realizată cu radiatoare încălzite electric sau cu vapori de apă. Debitul de aer se reglează cu diferite dispozitive și șicane (fig. 7).

Ca regulă generală uscarea produselor vegetale (în cazul că nu conțin substanțe volatile sau termolabile) trebuie începută cu o încălzire inițială de cîteva minute la 70—80°. Această temperatură ridicată are avantajul de a omorî celulele, permițînd o evaporare mai ușoară a apei, care este cedată mai repede decît în celula vie. În același timp, această temperatură inactivează enzimele, astfel încît modificările datorite proceselor enzimatice sînt înlăturate. Dacă uscarea se face inițial la o temperatură mai joasă de 40°, procesele enzimatice sînt foarte active, iar apa este cedată greu, deoarece printr-o uscare superficială se formează la suprafața produsului un strat care împiedică evaporarea ulterioară a umidității. Ultimul fenomen are loc și dacă uscarea a început la o temperatură prea ridicată. Temperatura trebuie astfel aleasă, încît uscarea produselor vegetale să se facă în 2—4 ore. O încălzire prea îndelungată la temperaturi de aproximativ 80° antrenează pierderi și modificări datorite descompunerilor chimice (descompunerea termică a acidului oxalic, caramelizarea glucidelor, volatilizarea uleiurilor volatile, a unor acizi volatili, a unor săruri de amoniu și a unor combinații organice etc.).

Scanned with OKEN Scanner

După prima perioadă de încălzire la 70—80°, în care timp produsul vegetal pierde cea mai mare parte din umiditatea sa, temperatura este scăzută între 30—60°, în funcţie de proprietăţile şi componentele produsului uscat. Cu cît temperatura este mai ridicată şi cantitatea de aer cald este mai mică, cu atît uscarea este mai rapidă. Curentul de aer cald trebuie însă astfel reglat, încît să nu se satureze cu vapori de apă, evitîndu-se condensarea vaporilor de apă înainte de a părăsi uscătorul, dar nici să nu fie prea puţin saturat sau să părăsească instalaţia prea cald, cînd operaţia nu mai este economică.

Uscarea produselor vegetale nu se face pînă la deshidratarea completă, ci numai pînă la un grad de umiditate de aproximativ 13% sau cel prevăzut în farmacopee.

La frunzele de digitală, se recurge la o uscare mai avansată (5%), pentru a asigura conservarea.

După uscare produsele vegetale se introduc în lăzi sau butoaie de lemn, saci impermeabili din foi de polietilenă, cutii de carton sau de tinichea, care se pot închide etanş. În timpul manipulărilor produsele fixează un anumit procent de umiditate, ceea ce le face mai puţin friabile decît în momentul scoaterii lor din uscătoare. Dacă produsele vegetale sînt prea uscate, ele se pot lăsa cîtva timp la aer pentru a fixa un anumit procent de umiditate, mai ales dacă urmează să fie supuse operaţiilor de mărunţire prin tăiere. Dacă urmează să fie pulverizate se iau în lucru într-o stare de uscare mai avansată.

Înainte de a se depozita, sacii sînt trecuţi din nou printr-o cameră de uscare, apoi printr-o cameră cu oxid de etilen, pentru omorîrea insectelor. Depozitele pentru plante medicinale dispun de aer condiţionat, spre a asigura temperatura şi umiditatea propice conservării produselor vegetale înainte de a fi prelucrate.

Mărunţirea sau pulverizarea produselor vegetale

Această operaţie trebuie să se facă numai în momentul prelucrării lor, altfel stabilitatea principiilor active după cum s-a mai amintit, nu este asigurată.

Produsele vegetale care se livrează de către industrie sub formă de pulberi, trebuie să fie ambalate în flacoane sau în cutii care se pot închide etanş, în care pulberea să fie bine presată, pentru a reduce la minimum spaţiile goale cu aer, deoarece substanţele active din produsele vegetale, chiar uscate, pot suferi diferite procese de oxidare. Uneori produsele vegetale se livrează pulverizate, în ambalaje mici, deoarece farmaciile nu dispun totdeauna de aparatura necesară tăierii sau măcinării produselor vegetale. Măcinarea, indiferent de moară, nu duce la rezultate

Scanned with OKEN Scanner

bune, dacă se ţine seama că la prelucrarea produselor vegetale în extracte sau tincturi se prevede un anumit grad de mărunţire, indicat prin site. Prin măcinare rezultă de multe ori o pulbere mai fină decît aceea indicată pentru extracţie, pulbere care nu trebuie să fie îndepărtată prin cernere, deoarece în unele cazuri repartiţia principiilor active nu este uniformă în toată masa produsului vegetal şi se poate ajunge la îndepărtarea acelei porţiuni din pulbere care conţine un procent mai mare de substanţe active (ipeca).

Prelucrarea soluţiilor extractive apoase

FR în monografia *Solutiones extractivae aquosae* defineşte astfel aceste forme farmaceutice: „Soluţiile extractive apoase sînt preparate farmaceutice lichide, obţinute prin extracţia unor produse vegetale cu ajutorul apei".

În această definiţie se includ maceratele, infuziile şi decocturile obţinute din produsul vegetal, concentratele pentru soluţii extractive apoase care se diluează sau se dizolvă la nevoie, precum şi unele extracte la prelucrarea cărora se foloseşte extracţia apoasă, cum sînt: extractul de genţiana (FR VII), extractul de ratania, extractul de opiu şi extractul de licviriţie, care vor fi discutate în cadrul extractelor la capitolul soluţiilor extractive alcoolice.

Procedeul de extracţie este, în general, legat de textura produsului vegetal, aplicîndu-se macerarea la produsele cu mucilagii, infuzarea la acelea cu texturi friabile şi decocţia la acelea cu texturi lemnoase, compacte, dure.

O caracteristică comună a soluţiilor extractive apoase este faptul că se prepară la nevoie, datorită conservării lor limitate, chiar cînd sînt conservate prin adăugarea de 1‰ nipagin, cum prevede farmacopeea.

O altă caracteristică o constituie faptul că sînt, în general, soluţii foarte diluate, în comparaţie cu tincturile sau extractele fluide. Farmacopeea prevede cantitatea de produs care trebuie să se ia în lucru în cazul în care acesta nu este prevăzut în prescripţie şi anume: 6 g% pentru rădăcina de valeriana, primula şi florile de muşeţel 3 g%, iar pentru frunzele de digitală 0,5 g%.

Pentru produsele vegetale care conţin substanţe foarte active (rădăcina de ipeca), în cazul cînd cantitatea nu este prevăzută în prescripţie, se ia 0,25 g%.

Deoarece extracţia este dependentă, între altele, de gradul de mărunţire — aşa cum s-a arătat mai înainte — farmacopeea precizează acest fapt, indicînd sitele prin care trec produsele mărunţite convenabil.

Scanned with OKEN Scanner

Procedee de extracție apoasă

La prelucrarea soluțiilor extractive apoase se aplică obișnuit trei procedee care diferă după temperatura de lucru și durata încălzirii. Aceste procedee sînt: macerarea, infuzarea și decocția.

Macerarea

Este o operație care se aplică la prepararea soluțiilor extractive apoase cît și la prepararea soluțiilor extractive alcoolice și uneori ca operație preliminară la prepararea tincturilor în scopul îmbibării produsului.

Macerarea constă din tratarea produsului vegetal mărunțit, cu cantitatea de dizolvant prescrisă și menținerea în contact un timp determinat, la temperatura obișnuită. În acest timp vasul se agită din cînd în cînd, apoi soluția extractivă se separă.

În cazul soluțiilor extractive apoase soluția se numește *macerat*, în timp ce soluția extractivă alcoolică obținută prin macerare se numește *tinctură*.

Timpul de extracție variază, fiind prevăzut în FR pentru extracția apoasă de 30 de minute, iar pentru extracția alcoolică la 10 zile.

Macerarea apoasă — așa cum este oficializată în unele farmacopei — pentru rădăcina de alteea și semințele de in, este în ceea ce privește extracția, mai mult sau mai puțin defectuoasă. În primul rînd, timpul de contact este nesatisfăcător. Timpul de 30 de minute preconizat de farmacopee pentru extracție sau chiar de 60 de minute stabilit pe baza unor rezultate experimentale (76) este prea limitat pentru a asigura îmbibarea și extracția produsului. În acest timp are loc mai mult o dizolvare directă a unor componente (la o mărunțire avansată) și într-o mică măsură extracția pe principiul osmozei și difuziunii. Agitarea din 5 în 5 minute permite o extracție mai avantajoasă decît procedeul prevăzut în FR VII, prin care produsul era menținut într-un tifon suspendat în lichid.

Un timp mai lung de extracție, de exemplu de 3 sau 6 ore, duce desigur la o extracție mai bună; chiar FR VII prevedea la prepararea siropului de alteea extracția prin macerare timp de 3 ore sub agitare, iar la prepararea concentratului de alteea, o macerare repetată de 9 ore.

Produsul vegetal supus extracției este rareori stabilizat. Din acest motiv pot avea loc uneori reacții enzimatice, iar alteori fermentații provocate de microorganismele care invadează preparatul.

Adăugarea de conservanți, de exemplu, de nipagin, asigură conservarea preparatului, dar nu evită procesele enzimatice.

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea soluţiilor extractive apoase prin macerare este prevăzută la un număr destul de mare de produse, şi în special la acelea care conţin mucilagii, cum sînt:

Carrageen	*Lichen Islandicus*	*Semen Lini*
Folium Althaeae	*Radix Althaeae*	*Semen Psylli*
Folium Farfarae	*Semen Cydoniae*	*Tubera Salep*
Folium Malvae	*Semen Foenumgraeci*	

La aceste produse vegetale se adaugă în ultimul timp şi florile de tei, a căror acţiune terapeutică se datoreşte îndeosebi substanţelor mucilaginoase care le conţin, deşi florile de tei se prelucrează de obicei prin infuzare.

Maceratele de produse mucilaginoase prezintă o vîscozitate diferită după natura substanţelor extrase.

O extracţie la cald a aceloraşi produse conduce la produse cu vîscozitate crescută, cu excepţia maceratului de salep.

O serie de rezultate experimentale, comparative în ceea ce priveşte extracţia prin diferite procedee sînt expuse mai departe. Aici vor fi amintite numai unele date din literatură în legătură cu maceratele din produse cu mucilagii.

La extragerea rădăcinii de alteea, la cald, se consideră ca un inconvenient faptul că la o concentraţie mai mare soluţia gelifică prin antrenare din produs a amidonului solubilizat coloidal. Această antrenare are loc şi la rece, dacă se lucrează cu un produs pulverizat. Totuşi chiar inconvenientul solubilizării amidonului se neglijează uneori şi se recomandă folosirea produsului pulverizat. Vîscozitatea relativă a maceratelor de alteea, creşte cu concentraţia, după cum se poate vedea din datele de mai jos (tabelul 6).

TABELUL 6

Produs, g %	*1%*	*3%*	*4%*	*5%*	*7%*	*10%*	*15%*
Vîscozitate relativă cP.	1,08	1,27	1,34	1,43	1,64	1,91	2,80

Vîscozitatea este aproape dublată la extracţia prin infuzare. La extracţia în prezenţă de bicarbonat de sodiu sau amoniac, se observă de asemenea o creştere a vîscozităţii. La lichenul islandic, extracţia prin macerare este minimă; la carrageen prin infuzare, vîscozitatea creşte de 2—3 ori; la fel survine o creştere a vîscozităţii şi la extracţia la cald a seminţelor de in.

În toate cazurile soluţiile preparate la rece prezintă la păstrare o scădere mai accentuată a vîscozităţii decît soluţiile preparate la cald.

Scanned with OKEN Scanner

Sub aspectul practic şi calitativ al medicamentului ar fi deci util ca extracţia să se facă prin infuzare cînd randamentele şi conservarea sînt mai bune; de altfel unele farmacopei au renunţat la prepararea soluţiilor extractive din alteea sau din salep sub formă de macerat. Astfel, Ital oficializează infuzia şi decoctul de alteea preparate la cald, iar Jug prevede prelucrarea salepului sub formă de infuzie.

Procedeul macerării este asemănător la toate farmacopeele, folosindu-se apa la temperatura camerei.

Obişnuit se prelucrează sub formă de macerat, rădăcina de alteea în proporţie de 6%, debarasată de pulbere prin spălare cu apă. Macerarea durează timp de 30 de minute, agitînd de 5—6 ori; lichidul se decantează şi se filtrează prin vată. Reziduul se spală cu apă fără a presa, pentru a completa soluţia la greutatea prescrisă.

Obişnuit, cînd se prevede infuzie sau decoct cu produse cu mucilagii (rădăcină de alteea, seminţe de in), se va prepara maceratul.

Maceratele se alterează repede, de aceea se impune conservarea cu 1% p-hidroxibenzoat de metil.

Infuzarea

Infuzarea se aplică la extragerea produselor vegetale care au ţesuturi friabile: flori, frunze, ierburi.

Procedeul general de extracţie prin infuzare nu este identic în toate farmacopeele şi prezintă unele variante în funcţie de produsul vegetal ce urmează a fi extras, respectiv de principiile active conţinute.

Astfel, FR prevede următorul procedeu general cît şi alte variante.

Procedeul general. Produsul vegetal mărunţit se umectează cu trei părţi apă, se lasă în repaus timp de 5 minute, apoi se tratează cu cantitatea de apă prescrisă încălzită la fierbere. După 30 de minute se filtrează prin vată şi soluţia se completează la greutatea prescrisă prin spălarea sau stoarcerea reziduului.

Extracţia produselor vegetale care conţin alcaloizi, se face în aceleaşi condiţii, adăugîndu-se acid citric, tartric sau clorhidric în cantităţi egale cu conţinutul în alcaloizi din produsul luat în lucru, cu excepţia coajei de China (1,5 p HCl la 1 p alcaloizi).

Extracţia produselor vegetale care conţin saponine acide greu solubile în apă se efectuează prin decocţie, în prezenţă de 1 p. bicarbonat de sodiu, pentru 10 p. produs vegetal.

Extracţia frunzelor de digitală se efectuează fără umectarea frunzelor şi încălzirea ulterioară în baia de apă.

Extracţia produselor vegetale cu uleiuri volatile se efectuează astfel: produsul vegetal se umectează cu 0,5 p. alcool pentru 1 p. produs vegetal, se lasă în repaus 5 minute, apoi se tratează cu apă în fierbere; după

Scanned with OKEN Scanner

30 de minute se filtrează. Excepţie fac florile de tei la care se urmăreşte extragerea mucilagiilor.

După alte farmacopee, procedeele de extracţie prin infuzare prezintă diferite modificări.

Stabilirea cantităţii de produs vegetal care se ia în lucru pentru cazul cînd nu este prevăzută în prescripţie, prezintă interes nu numai pentru că reglementează aceste situaţii, ci şi pentru că constituie un criteriu în cazul în care în farmacopee sînt introduse monografii individuale pentru soluţii extractive apoase.

Raportul de 6%, produs vegetal faţă de cantitatea de solvent, este cel mai favorabil. N. Stanciu şi E. Savopol (76) au arătat că dacă se măreşte cantitatea de produs vegetal de două, patru, şase ori, conţinutul în substanţe extrase nu creşte proporţional, ci mult mai puţin şi că soluţiile extractive apoase nu pot fi preparate în concentraţii mai mari pentru a fi apoi diluate la concentraţia necesară.

Alte studii privind concentraţia la care extracţia este optimă, au stabilit: pentru rădăcina de alteea cantitatea de 6% la extracţia prin macerare; pentru rădăcina de ipeca 0,25% la extracţia prin infuzare, respectiv 0,50% prin decocţie; pentru scoarţa de China 2,5% la extracţia prin decocţie; pentru frunzele de digitala 0,5—1,0% la extracţia prin infuzare; pentru florile de muşeţel 2,0% (76).

Umectarea iniţială a produsului vegetal cu apă sau în cazul produselor vegetale care conţin uleiuri volatile, cu alcool, are ca scop îmbibarea acestuia pentru a favoriza difuzarea şi extracţia substanţelor din produs. Cantitatea de apă necesară îmbibării variază între 1:1 şi 1:4, iar pentru unele produse şi mai mult. A. Isaev, E. Milev şi S. Minkov (83) recomandă cantităţi variabile de lichid de îmbibare dependent de textura produsului vegetal: 1:5 pentru rădăcina de primula; 1:4,6 pentru rădăcina de valeriană; 1:3,6 pentru coaja de China; 1:4 pentru frunzele de uva ursi şi 1:16 pentru frunzele de digitala.

Sov prevede adăugarea unei cantităţi de apă mai mare corespunzătoare volumului de soluţie extractivă prescris, adiţionat cu volumul apei care rămîne îmbibată în produsul vegetal şi indică pentru diferite produse vegetale curent utilizate „coeficientul de îmbibare". Acest coeficient variază de la 1,1 la 3,3, precum urmează: frunze de mentă (2,4), sena (1,8), uva ursi (1,4), salvia (3,3), iarba de adonis (2,8), convalaria (2,5), hiperici (1,6), leonurus (2,0), gnafalium (2,2), rizom şi rădăcină de valeriana (2,9), bistorta (2,0), sanguisorba (1,7), licviriţia (1,7), coaja de stejar (2,0), vibura (2,0), frangula (1,6), flori de tei (3,4), camomila (3,4), măcieşe (1,1), cornul secarei (2,3).

Raportul 1:3 care s-a oficializat în FR este suficient pentru umectarea produsului vegetal; cifrele obţinute de autorii bulgari citaţi refe-

Scanned with OKEN Scanner

rindu-se la îmbibarea produsului în cursul infuzării şi care evident este mult mai mare.

Aceste date prezintă însă interes din punct de vedere practic, căci stau la baza calculului cantităţii de apă necesară preparării unei infuzii sau decocţii, evitîndu-se diluarea finală a soluţiei extractive. FR nu prevede însă să se ţină seama de acest fapt.

Pentru determinarea capacităţii de îmbibare a produselor vegetale nu există aparate standardizate. Autorii bulgari au imaginat un aparat care stabileşte greutatea produsului înainte şi după îmbibare. A. Noll

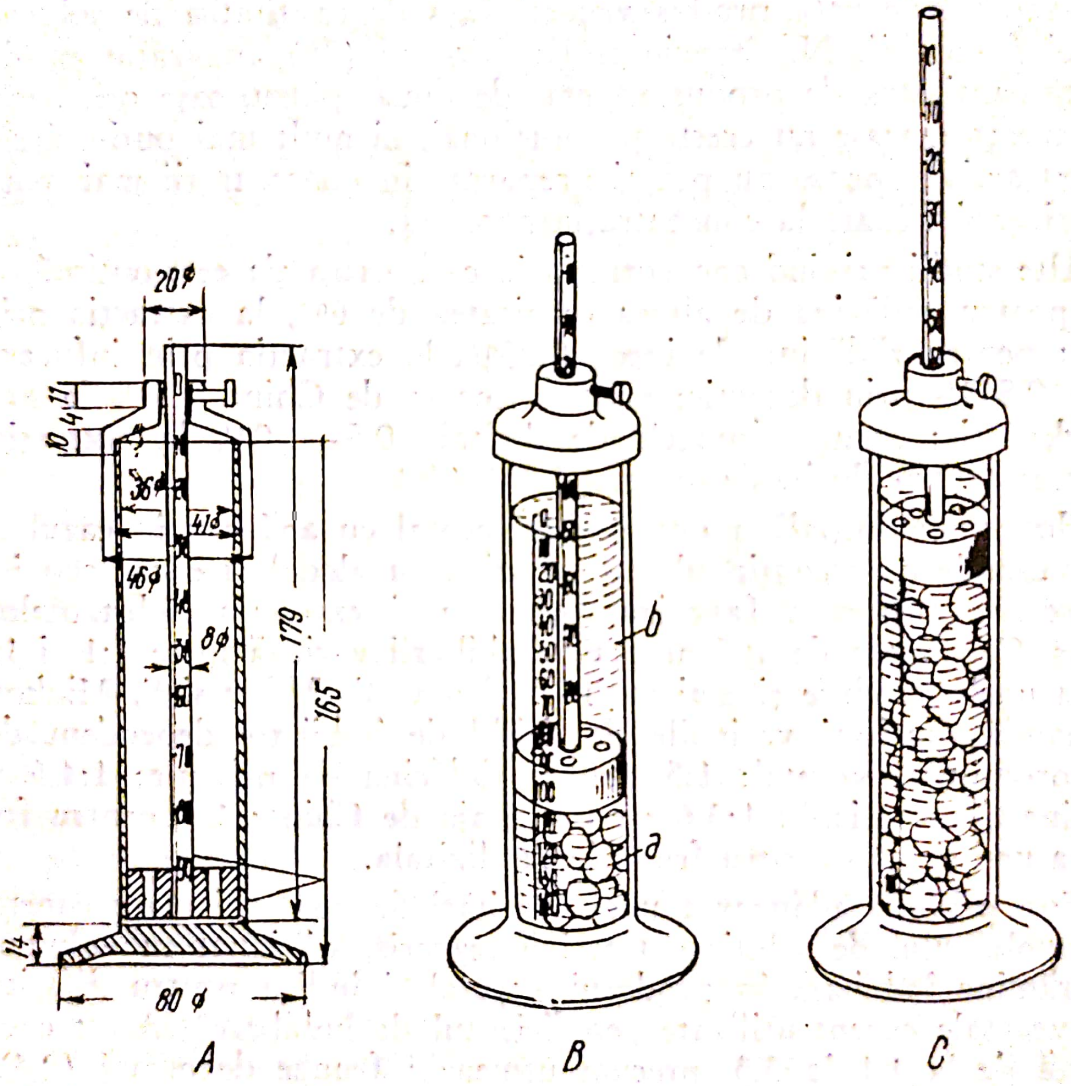


Fig. 8. Determinarea capacităţii de umflare a drogurilor.
A — secţiune în aparat; *B* — înainte de îmbibare; *C* — după îmbibare; *a* — produs vegetal; *b* — apă.

a propus un aparat care exprimă capacitatea de îmbibare în volume (fig. 8).

Faţă de prevederile altor farmacopee, care prepară infuziile în două faze, extrăgînd separat principiile active cu apă rece şi apoi cu

Scanned with OKEN Scanner

apă în fierbere, FR pentru a evita reacţiile enzimatice care pot avea loc în soluţia extractivă preparată la rece şi invadarea cu microorganisme, a oficializat procedeul de tratare cu apă în fierbere.

Spre deosebire de alte farmacopee care recomandă tratarea produsului vegetal cu apă rece şi încălzirea pe baia de apă în fierbere timp de 15 minute, FR tratează produsul cu întreaga cantitate de apă în fierbere şi, deoarece în acest fel temperatura amestecului în contact cu vasul scade, FR VIII recomanda menţinerea în baia de fierbere încă cinci minute.

Prin acest procedeu se obţin extracţii identice independent de volumul infuziei, deoarece dacă pentru a se aduce 100 ml soluţie la 90—95° sînt suficiente 15 minute, pentru 300 ml soluţie este necesar un timp diferit; după 15 minute în ultimul caz se ating abia 80°.

Cum extracţia principiilor active are loc în toată perioada de contact între produsul vegetal şi apă, durata de timp rezervată răcirii înainte de filtrarea infuziei trebuie să fie limitată. FR a oficializat filtrarea după 30 de minute. O răcire inegală în funcţie de cantitatea de soluţie extractivă preparată, respectiv variaţiile în extracţie sînt practic eliminate prin menţinerea produsului vegetal în contact cu soluţia extractivă timp de 30 de minute înaintea filtrării, fapt verificat experimental pe diferite tipuri de infuzie.

La realizarea soluţiilor extractive apoase din produsele vegetale cu uleiuri volatile se propune umectarea iniţială a produsului cu alcool (FR, DAB/D). Pentru a se evita pierderi de ulei volatil, FR elimină încălzirea în baia de fierbere după tratarea produsului vegetal cu apă fierbinte. V. Kwasniewski (8) propune un procedeu original denumit „distilococt". În acest procedeu, produsul vegetal care conţine substanţe volatile este tratat într-un balon prevăzut cu refrigerent, cu apa prescrisă luată într-un exces de aproximativ 15—20% şi se distilează circa o cincime din produs. După răcire restul de lichid este separat de produs şi amestecat cu distilatul. Prin acest procedeu în lichidul extractiv obţinut se află practic întreaga cantitate de ulei volatil.

FR prevede ca infuzia de flori de tei să fie preparată prin procedeul general, considerîndu-se că acţiunea acestei infuzii se datoreşte mucilagiilor.

Alteori se prescrie infuzia de china, care însă se prelucrează prin decocţie.

Infuzia de digitală se prepară de asemenea diferit, dependent de farmacopee: Jug umectează produsul vegetal cu apă rece, adaugă jumătate din apa rece şi macerează 15 minute, apoi adaugă restul de apă fierbinte şi menţine 5 minute la 65°; după răcire se adaugă 10% alcool 95°; DAB/D triturează produsul vegetal cu alcool 70° (5% din volu-

Scanned with OKEN Scanner

mul infuziei) şi după 5 minute adaugă apa în fierbere şi lasă să se răcească.

Ceh prevede pentru prelucrarea soluţiilor extractive din produse vegetale cu glicozide cardiotonice următorul procedeu: produsul vegetal mărunţit (sita IV) se macerează 15 minute cu jumătate din cantitatea de apă prescrisă; se adaugă apoi restul de apă fierbinte şi se lasă în contact încă 15 minute; se filtrează şi se îndulceşte cu 0,01 g zaharină pentru fiecare 10 g sirop prescrise în infuzie.

Adăugarea alcoolului la produsul vegetal înaintea infuzării are scopul de a favoriza extracţia glicozidelor şi a inhiba activitatea enzimelor, adăugarea alcoolului după filtrarea infuziei are rol stabilizant. P. Ionescu-Stoian şi colab. (27) au arătat că se poate renunţa la adaosul de alcool dacă la prepararea infuziei produsul vegetal nu este umectat în prealabil cu apă şi dacă după tratarea cu apă în fierbere infuzia nu mai este menţinută în baia de fierbere. În acest fel se realizează infuzii de digitala lipsite de alcool, care de altfel este contraindicat în bolile cardiace.

Decocţia

Decocţia este operaţia în care produsul vegetal în prealabil umectat este tratat cu apă în fierbere şi menţinut timp de 30 de minute aproape de temperatura de fierbere (în baia de apă în fierbere), după care soluţia fierbinte se separă. Soluţia obţinută se numeşte decoct.

Decocţia se aplică la extragerea produselor vegetale cu ţesuturi lemnoase: rădăcini, rizomi, ale scoarţelor sau ale frunzelor coriacee.

Procedeul general de extracţie prin decocţie nu este identic în toate farmacopeele şi prezintă unele variante în funcţie de produsul vegetal ce urmează a fi extras, respectiv de principiile active ce le conţine.

Astfel, FR prevede următorul procedeu general, cît şi alte variante:

Procedeul general: produsul vegetal mărunţit, în prealabil umectat cu 3 p. apă, se tratează cu cantitatea de apă prescrisă, încălzită la fierbere şi vasul se menţine 30 de minute în baia de apă în fierbere, soluţia fierbinte se filtrează prin vată şi se completează la greutatea prescrisă prin spălarea sau stoarcerea reziduului.

Extracţia produselor vegetale care conţin alcaloizi se face cu apă acidulată, ca şi la infuzii. Excepţie face scoarţa de China, care se extrage în prezenţă de 1,5 p. acid clorhidric pentru o parte de alcaloizi.

Extracţia produselor vegetale care conţin saponine acide greu solubile în apă se face în prezenţă de 1 p. bicarbonat de sodiu pentru 10 p. produs vegetal.

Scanned with OKEN Scanner

Extracţia se face în vase de sticlă acoperite, de capacitate corespunzătoare.

După alte farmacopee, procedeele de extracţie prin decocţie prezintă diferite variante.

La prepararea decocturilor din produse vegetale cu alcaloizi, în general, toate farmacopeele prevăd acidularea cu acid citric în cantitate egală cu cantitatea de alcaloizi din produsul folosit pentru extracţie (Jug, FR, OAB, Sov, Pol).

FR şi Sov admit folosirea acidului tartric sau clorhidric.

Pentru unele decocturi sînt date procedee de preparare speciale, astfel, Sov prevede filtrarea imediată încă fierbinte a decocturilor din uva ursi şi revent.

În ceea ce priveşte uva ursi, deşi extracţia frunzelor se face în general prin infuzare, în acest caz datorită stratului ceros care le acoperă, se recomandă decocţia.

Toate farmacopeele prevăd completarea soluţiei extractive la greutatea prescrisă prin stoarcerea produsului vegetal sau spălarea acestuia cu apă. Menţionăm că în afară de cantitatea de apă care s-a îmbibat în produsul vegetal şi a fost reţinută de acesta, mai au loc pierderi prin evaporare care variază între 0,5 şi 2%.

Filtrarea soluţiilor extractive apoase

Pentru separarea produsului vegetal extras, de soluţia extractivă, unele farmacopee recomandă filtrarea prin vată.

Filtrarea soluţiilor extractive apoase trebuie privită sub două aspecte: al momentului cînd se face filtrarea, imediat după preparare sau numai după răcire şi al materialului filtrant folosit la separarea produsului vegetal epuizat. Amîndoi aceşti factori au importanţă în ce priveşte randamentul în principii active.

Timpul după care trebuie să se facă filtrarea a fost discutat mai înainte unde s-a prevăzut că prin uniformizarea procedeului de lucru, filtrarea să se facă în toate cazurile nu după răcire, cînd timpul poate să varieze mult, ci în conformitate cu prevederile farmacopeei. Acest timp de contact duce la o extracţie uniformă, randamentele fiind în funcţie de timpul de extracţie. Alături de exemplele date anterior se mai poate aminti şi infuzia de digitală, care filtrată la cald prezintă o activitate cu 30% mai scăzută comparativ cu infuzia filtrată numai după răcire.

În cazul cînd soluţia extractivă se prepară prin macerare, reziduul constituit din produsul vegetal epuizat se separă prin strecurare şi apoi prin stoarcere. Dacă prin strecurare cantitatea de soluţie extractivă este

Scanned with OKEN Scanner

practic egală, independent de preparator, cantitatea obținută prin stoarcere variază în funcție de forța la care a fost supus produsul vegetal, astfel încît în final se pot obține de la aceeași cantitate de produs vegetal cantități diferite de soluție extractivă. O completare la un volum determinat este așadar contraindicată, căci în acest caz se obțin preparate cu titruri diferite în componenta activă sau în extractiv.

În cazul soluțiilor extractive apoase se procedează la o „spălare" a reziduului după stoarcere, cu o cantitate de apă aproximativ egală cu apa îmbibată de produsul vegetal și parțial evaporată în cursul operațiilor efectuate la cald. În acest caz, deși există unele diferențe între soluțiile extractive realizate dependent de forța de stoarcere, aceste diferențe sînt neînsemnate, dat fiind raportul mic dintre produsul vegetal și solvent.

In cazul unei macerări duble sau triple, reziduul constituit din produsul vegetal după stoarcere este supus unei noi extracții și al doilea macerat poate conține încă o cantitate însemnată din componentele active; a treia extracție are mai mult rolul de deplasare al solventului care se află în interstițiile dintre particulele de produs vegetal. La concentrare se folosesc numai soluțiile realizate în extracția a doua și a treia care sînt mai diluate.

În ce privește materialul filtrant, rezultatele cele mai bune se obțin lucrînd cu strecurători metalice sau prese mici manuale, cît și stoarcerea prin tifon. Aceste soluții de cele mai multe ori sînt opalescente, iar uneori chiar tulburi.

Această lipsă de claritate a soluției nu este un inconvenient. Filtrarea soluțiilor extractive nu trebuie privită sub aspectul general de clarificare, ci sub acela de separare a produsului extras. Unele substanțe extrase din produs se află dispersate în stare coloidală, alături de substanțe dispersate molecular. Unele substanțe coloidale acționează ca emulgatori sau coloizi de protecție, favorizînd menținerea în soluție sau suspensie a unor componente mai greu solubile. Filtrarea prin hîrtie de filtru nu prezintă greutăți, dar este contraindicată tocmai din motivul că unele substanțe pot fi absorbite de hîrtia de filtru.

Conservarea soluțiilor extractive apoase este, în general, defectuoasă, de aceea majoritatea farmacopeelor recomandă utilizarea de agenți conservanți, în special nipagin, în proporție de 0,10—0,15 g%. Adaosul de conservanți protejează soluțiile extractive, care sînt medii favorabile dezvoltării microorganismelor, pe o perioadă de cel mult 10 zile (la răcitor), totuși toate farmacopeele recomandă prepararea la nevoie, iar unii autori recomandă prepararea din concentrate special prelucrate sau prin diluarea corespunzătoare a extractelor fluide sau, preferabil, a extractelor uscate.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrate pentru soluţii extractive apoase

Unele farmacopee nu admit folosirea de concentrate (OAB, Ital), în timp ce alte farmacopee (Pol, Ceh, Nord) indică folosirea unor extracte uscate, de exemplu extractul uscat de ipeca (Pol — 0,5 extract pentru fiecare gram de produs; Ceh — cantitatea egală de extract uscat) sau a concentratelor, de exemplu, concentratul de ipeca 20:1 (Pol).

FR admite pentru prepararea soluţiilor extractive diluarea corespunzătoare a extractelor. Aceeaşi prevedere este inclusă şi în alte farmacopee (Sov, Nord). O. Fryklöf şi E. Sandel (84), A. Guerra (85), M. Solazzo (86), J. Büchi (87), I. Butler, A. Gail, J. Wiesse (64), P. Eisenhuth (88), V. I. Gorodinskaia, M. M. Jampolskaia (89), A. Guerra (90), E. Grasshof (91), Hörhammer şi colab. (92), M. Kucera (93), I. Mazurek (94), A. Neugebauer (95), H. Varcovici, V. Ionică, (96) au făcut propuneri pentru diferite procedee de obţinere a concentratelor pentru prepararea prin dizolvare sau diluare a soluţiilor extractive apoase.

Prin concentratele pentru infuzii şi decocturi se înţeleg extracte uscate sau fluide, preparate în condiţii deosebite, fiind supuse unor defecări care le asigură solubilitatea în apă.

Nord admite ca aceste concentrate să fie preparate în raporturi variate faţă de produs dependent de compoziţia acestuia. De altă parte, Dan prevedea prepararea infuziei de condurango cu extractul fluid, Sued prepară infuzia de ipeca din extractul fluid. J. Büchi (83) a arătat superioritatea decoctului de China şi a infuziei de ipeca preparate din extractele uscate faţă de acelea preparate prin extracţie apoasă.

Se mai fac propuneri de concentrate de către J. Büchi şi P. Gantner pentru concentratul de condurango (97), de ratania (98) şi sarsaparila (99). Dan în anul 1948 prevede concentratele de valeriana, ipeca şi senega.

A. Guerra (85) propune macerarea produsului vegetal timp de 24 de ore cu apă, încălzirea amestecului la temperaturi şi durate variind cu natura produsului vegetal (scoarţa de China, de condurango se fierb 30—40 de minute, frunzele de uva ursi, 20—25 minute, produsele cu alcaloizi, glicozide şi uleiuri volatile nu se încălzesc). Amestecului produs-solvent i se adaugă după răcire alcool 95° o cantitate necesară obţinerii unui concentrat 1 : 2 şi se macerează 14 zile, după care se filtrează.

Pentru prepararea concentratului de rădăcină de alteea se recomandă fierberea acesteia timp de 20 de minute, urmată de o macerare timp de 24 de ore, soluţia se filtrează şi se tratează cu alcool şi glice-

Scanned with OKEN Scanner

rol, astfel ca produsul finit să conţină 40° alcool şi 20% glicerol. Concentratul de rădăcină de senega se obţine prin fierbere timp de 15 minute a produsului vegetal cu apă, urmat de o macerare de 24 de ore, tratare cu alcool 60°, neutralizarea şi filtrarea după 10 zile. Scoarţa de China se fierbe 30 de minute şi se aduce cu alcool şi glicerol la concentraţia 75° alcool şi 20% glicerol.

M. Sollazzo (86) prepară un decoct de 100 g produs vegetal şi 200 g apă. La soluţia filtrată se adaugă 100 g glicerol şi se distilează apa la 60°, astfel ca principiile active să treacă în totalitate în glicerol.

Concentratele sub formă uscată nu sînt complet solubile în apă, iar pentru a deveni solubile sînt supuse unor defecări care înlătură parţial substanţele extrase. Preparatele lichide obţinute la rece cu alcool de concentraţie scăzută, diferă mai puţin de soluţiile apoase preparate la cald, dar pot suferi prin conservare modificări mai profunde decît cele uscate. FR VII prevedea patru concentrate uscate: concentratul de alteea, de ipeca, de specii pectorale şi de primula, care nu au mai fost menţinute în FR.

In ce priveşte modul de preparare a acestor concentrate, ca şi al acelora propuse în literatură, nu există o concepţie unitară, nu se respectă tipul de soluţie extractivă ce urmează a se prepara din concentratul respectiv, nu se ţine seama de randamentele de extracţie dependente de raportul între produsul vegetal şi solvent şi de cantitatea de acid sau alcali adăugată, nici de natura componentelor active ce urmează a fi extrase.

Titrul pulberilor raportate la produsul vegetal variază de la 1 : 1 la 1 : 4.

H. Varcovici şi V. Ionică (96) au preparat concentrate cu titrul 1 : 1, 1 : 3 şi 1 : 5 din rădăcina de alteea, gipsofila, primula şi valeriana, specii pectorale, flori de tei şi cu titrul 1 : 10 din rădăcina de ipeca, folosind alcool 25°. Concentratele cu titrul 1 : 1 s-au preparat prin percolare, separînd un prepercolat de 80 p. şi continuînd percolarea cu încă 200 p. care au fost aduse la sicitate la 50°, iar reziduul reluat cu alcool de 25° pentru a completa 100 p. Produsul s-a filtrat după opt zile. Concentratele cu titrul 1 : 3 şi 1 : 5 s-au preparat prin macerarea repetată a 100 p. produs în percolator, colectînd în 3 zile, respectiv 5 zile, la fiecare 24 de ore cîte o fracţiune de 100 p.

Concentratul de ipeca a fost preparat cu alcool 25° acidulat cu 1% acid clorhidric diluat, colectînd în 10 zile, 10 fracţiuni a 100 g care au fost reunite.

Astfel preparate, concentratele au o bună stabilitate îndeosebi concentratele 1/5 şi 1/3 autorii recomandînd concentratele 1/5 care au cel mai mare extractiv. Nu este necesară stabilizarea produsului vegetal.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru folosirea concentratelor pledează și S. Kallings și colab. (100), care arată că soluțiile extractive sînt adesea contaminate cu bacterii și ciuperci în timp ce concentratele pot fi conservate cu adaosuri de antimicrobieni. Ei recomandă îndeosebi concentratele uscate.

F. Gstirner (101) arată că la prepararea decoctului de china din concentrat se obține un produs mult mai sărac în tanin, componenta activă căreia se datorește în cea mai mare măsură acțiunea tonică-stomahică a decoctului de china.

K. Eidebenz, E. Reiser și H. Koch (102) realizează comprimate pentru infuzii, preparînd un percolat cu apă caldă din produsul vegetal sau amestecul de produse vegetale (exemplu 300 g rădăcină de licviriție, 200 g tim, 200 g nalbă, 200 g rădăcină de pimpinela și 100 g anason). Percolatul se concentrează sub presiune redusă la 500 g extract cu 40% reziduu uscat. 360 g din acest extract se aduce la sicitate (144 g) și se amestecă cu 1 285 g zahăr și 8,6 g pectină din lămîi. Restul de 140 g extract se amestecă cu soluția constituită din 3 ml ulei de anason și 9 ml polisorbat 80 și servește pentru granularea umedă a amestecului uscat, apoi se comprimă.

Aparatura necesară preparării soluțiilor extractive apoase

Ca aparatură pentru prepararea soluțiilor extractive apoase, trebuie luate în considerare, în primul rînd, aparatele pentru pulverizarea produselor vegetale. În farmacii se află moriști de diferite tipuri, care în majoritatea cazurilor corespund scopului urmărit, ținînd seama de cantitățile relativ mici de produs care se prelucrează, ca și de faptul că produsul nu trebuie păstrat mai mult timp pulverizat. Aceste moriști funcționează prin impact, acțiunea mecanică fiind realizată cu ajutorul unei elice care se rotește cu mare viteză (6 000—12 000 t/minut). Dezavantajul acestor moriști constă în faptul că nu se poate regla gradul de mărunțire — așa cum este cazul cu morile de tip rîșniță — prezintă însă avantajul pulverizării produsului la nevoie. O cernere a produsului vegetal în scopul de a obține o anumită granulație nu mai este necesară.

Pentru obținerea soluției extractive aparatura este destul de diferită. La prepararea soluțiilor extractive la rece prin macerare, se pretează orice fel de vas, din sticlă, porțelan sau tablă smălțuită și prevăzut cu un capac.

FR VIII prevedea pentru realizarea infuziilor folosirea de vase de sticlă (de exemplu pahare tip Berzelius din sticlă termorezistentă) care

Scanned with OKEN Scanner

avînd pereţii suficient de subţiri asigură o rapidă ridicare a temperaturii amestecului de produs vegetal şi apă din interior.

La prepararea soluţiilor extractive apoase s-au propus unele aparate cum sînt: infuzorul cu bazin circular încălzit cu gaz sau electric (fig. 9), aparatul Syntrax (fig. 10).

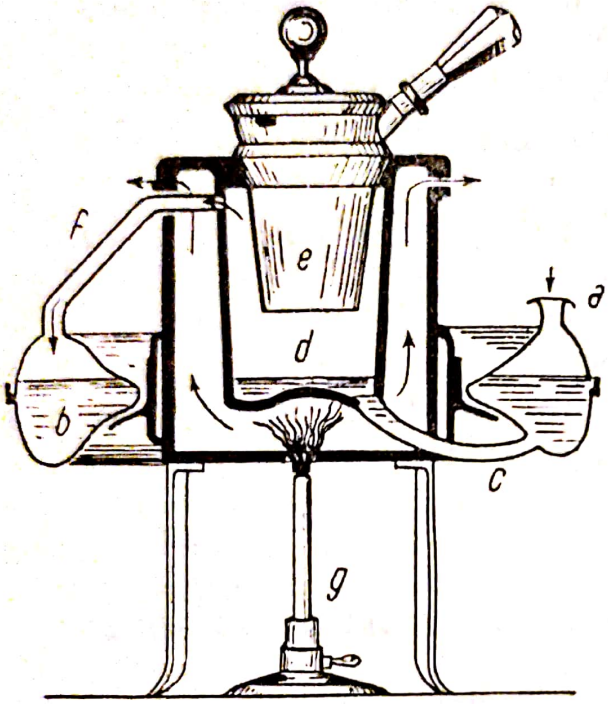


Fig. 9. Infuzor încălzit cu gaz.

a — orificiul de umplere a bazinului circular; *b* — secţiune în bazinul circular cu apă; *c* — tub de legătură cu baia de apă; *d* — baie de apă încălzită cu gaz; *e* — infuzor de porţelan; *f* — tub de refluare a condensului.

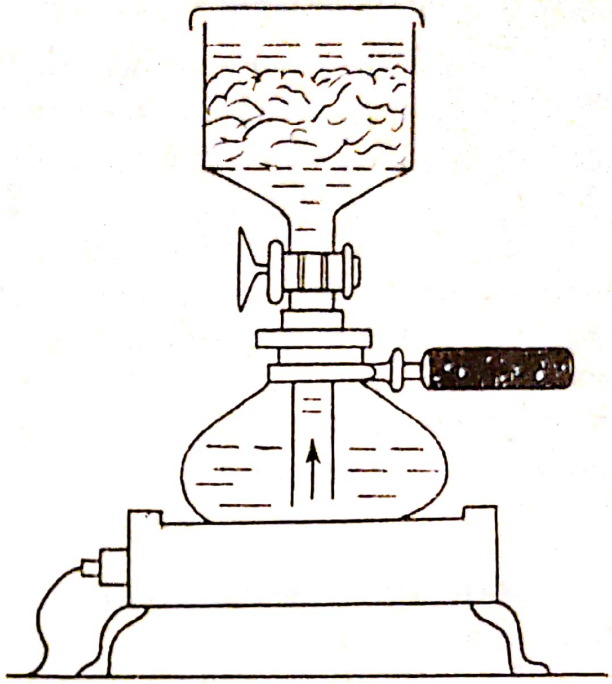
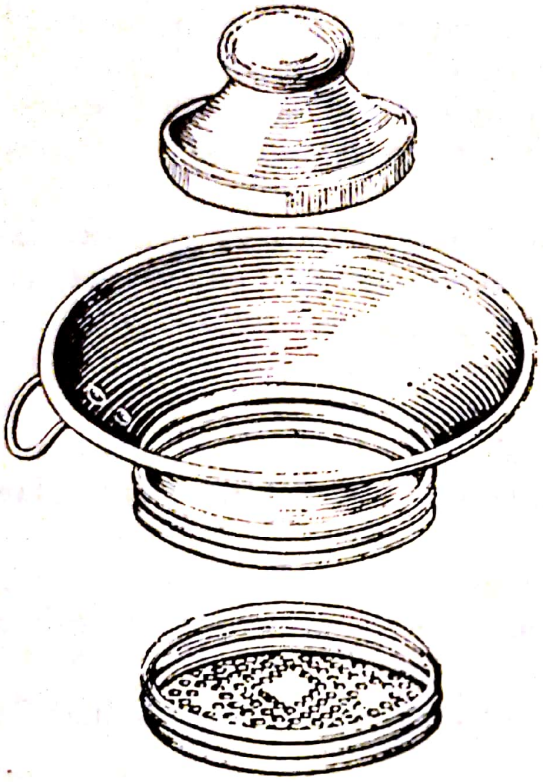


Fig. 10. Aparat Syntrax.

Principiul de funcţionare al infuzorului cu bazin circular are la bază încălzirea treptată a amestecului drog-solvent şi ca atare nu-şi găseşte aplicarea în farmaciile noastre unde la prepararea soluţiilor extractive apoase apa în fierbere este adusă peste produsul vegetal. Aparatul Syntrax încălzeşte apa în recipientul inferior pînă cînd presiunea vaporilor împinge apa fierbinte în recipientul superior, care conţine produsul vegetal. Apa este menţinută în contact cu produsul vegetal pe durata de timp prevăzută pentru infuzii. Aparatul nu se pretează pentru preparare de decocturi. Chiar pentru infuzii aparatul prezintă unele neajunsuri şi anume infuzia se separă de produsul vegetal prin filtrare prin placă poroasă, care se colmatează. De altă parte, reziduul de produs vegetal nu se poate stoarce după extracţie.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru strecurarea soluţiilor extractive apoase se folosesc strecurători metalice (fig. 11) sau tifon. Stoarcerea reziduului, cînd este cazul, se poate efectua direct în tifonul care a servit la strecurare sau în prese manuale (fig. 12).



← *Fig. 11. Strecurătoare infuzii.*

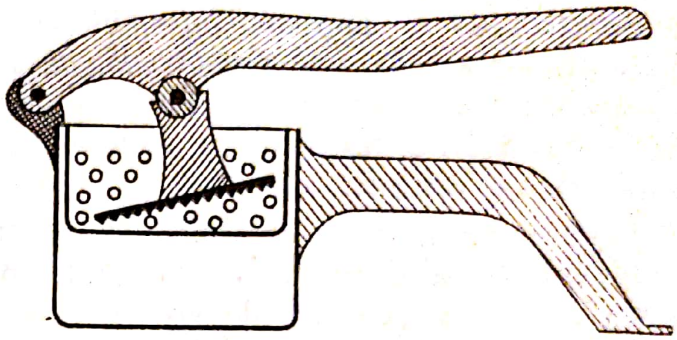


Fig. 12. Presă pentru infuzii.

Prelucrarea soluţiilor extractive alcoolice

La prepararea soluţiilor extractive alcoolice se pot deosebi următoarele faze de lucru:

— obţinerea soluţiei extractive;

— separarea soluţiei extractive de produsul vegetal epuizat;

— concentrarea soluţiei extractive la un anumit conţinut sau consistenţă (fază care se întîlneşte numai la prepararea extractelor).

Obţinerea soluţiei extractive

La tratarea unui produs vegetal cu un solvent, în vederea obţinerii unei soluţii extractive, prin indiferent ce procedeu, se urmăreşte trecerea în soluţie a tuturor principiilor active care caracterizează produsul vegetal din punct de vedere terapeutic şi a unor substanţe solubile în solventul folosit şi a căror prezenţă în produsul finit completează

acțiunea medicamentului de extracție. Prevederile farmacopeelor urmăresc, așadar, o extracție cît mai selectivă a unor componente active și extracția în cantități minime a substanțelor inactive care constituie balastul (amidonuri, pectine, mucilagii etc.).

În alegerea solventului farmacopeele urmăresc ca la extracția componentelor să se respecte raportul în care acestea se aflau în produsul vegetal, iar substanțele extrase să se conserve în timp în produsul finit. În același timp extracția trebuie să fie economică, adică să se realizeze în minimum de timp și cu cantitatea minimă de solvent să se obțină randamente optime.

Pe de altă parte posibilitățile tehnice sînt limitate, iar pentru alegerea solventului nu există o gamă prea largă, astfel încît în majoritatea cazurilor această alegere se rezumă la precizarea concentrației alcoolului etilic în amestecul hidroalcoolic folosit pentru extracție, precum și a procedeului de extracție (macerare sau percolare).

La prepararea extractelor fluide majoritatea farmacopeelor folosesc alcoolul diluat, ca atare sau cu unele adaosuri (acizi sau alcali) sau asociat cu glicerol, eter, cloroform.

Deși pentru mărirea randamentelor de extracție s-au propus o serie de substanțe tensioactive, nici o farmacopee nu a oficializat folosirea acestor substanțe.

În general, se respectă raportul 1 : 1 între produsul vegetal luat în lucru și extractul fluid.

Pentru realizarea unei epuizări cît mai complete a produsului vegetal se folosește o cantitate mai mare de solvent și operația se continuă cu concentrarea colaturei.

În general, cantitatea de solvent este indicată cînd se folosește pentru extracție macerarea; astfel, Nord prevede tratarea produsului vegetal cu de 5 ori cantitatea de solvent și după o primă macerare de 2 zile și separarea colaturei, tratarea reziduului cu de 2 ori cantitatea de solvent și o nouă macerare de o zi. Ceh prevede macerarea cu 3,5 p. solvent, DAB/D și DAB/F prevăd raportul 4 : 1 în cazul extractelor uscate și 2 : 1 în cazul extractelor fluide.

Cînd se folosește percolarea, farmacopeele recomandă ca extracția să se continue pînă la epuizarea produsului vegetal. Pentru aceasta sînt date indicații diferite: astfel FR prevede folosirea de reacții specifice componentei active. Pentru a stabili că produsul a fost epuizat, unele farmacopee prevăd ca extracția să se continue pînă ce colatura este incoloră și nu mai posedă gustul și mirosul produsului vegetal sau pînă cînd 0,5 g colatură nu mai lasă reziduu sau cel mult un reziduu de 0,02% (Ceh). Obișnuit produsul vegetal folosit este cel oficinal cu umiditatea în limitele prevăzute la monografiile individuale ale produsului vegetal.

Scanned with OKEN Scanner

La prepararea extractelor fluide se recomandă în general percolarea, dar în multe cazuri sînt indicate şi alte metode ca: macerarea şi dizolvarea extractelor uscate (ÖAB). Aceeaşi farmacopee mai recomandă folosirea extractelor diluate, de exemplu: în cazul extractelor de beladona şi opiu se pot prepara soluţii de extracte uscate 1 : 1, folosind ca solvent amestecul de 3 p. glicerol, 6 p. apă şi 1 p. alcool.

În cazuri excepţionale, în lipsa extractului fluid şi în unele cazuri şi a unor tincturi, se admite diluarea extractului uscat fie cu amestecul de mai sus pentru realizarea „ex tempore" a extractului fluid, fie cu alcool de concentraţie corespunzătoare tincturii. Cantitatea de extract uscat se calculează fie pe baza concentraţiei în componenta activă, fie dependent de reziduul la uscare prevăzut în FR pentru extractul fluid sau tinctura respectivă.

Procedeul folosit la prepararea extractelor prin macerare este identic cu acela descris la prepararea tincturilor şi diferă numai prin faptul că extracţia este continuată de operaţia concentrării colaturii la raportul 1 : 1 pentru extractele fluide. Percolarea este însă mult diferită prin faptul că epuizarea produsului vegetal se face în două faze: în prima se colectează 80 p. sau cît este prevăzut în monografia individuală şi se păstrează la rece (prepercolatul), în a doua fază se continuă percolarea pînă la epuizarea produsului vegetal. Al doilea percolat este, în general, concentrat la mic volum, astfel încît prin amestecare cu prepercolatul să se realizeze cantitatea de extract fluid corespunzătoare produsului vegetal. Ceh prevede ca operaţia de concentrare să se conducă astfel încît să se obţină 10% din greutatea extractului fluid ce urmează a fi preparat. FR pentru a evita apariţia de precipitate prin amestecarea prepercolatului cu o concentraţie alcoolică ridicată, cu soluţia extractivă obţinută prin concentrarea celui de-al doilea percolat şi care nu mai conţine alcool, prevede ca operaţia de concentrare să se conducă pînă la realizarea unui extract uscat, care apoi este dizolvat în 20 p. solvent care a folosit la extracţie. ÖAB concentrează al doilea percolat la consistenţa de extract moale. Soluţia obţinută se amestecă cu prepercolatul. La concentrarea celei de-a doua porţiuni de percolat se va evita folosirea unei temperaturi care să depăşească 50° (DAB/D preconizează ca presiunea să fie de numai 20 Torr). Extractul fluid obţinut este după caz adus la raportul 1 : 1 faţă de produsul vegetal sau se dozează şi se aduce la titrul în principii active. Percolarea fracţionată sau repercolarea este recomandată de Ned, care nu precizează modul de lucru şi de Ital care prevede următorul procedeu: produsul vegetal este împărţit în trei porţiuni: 500 g, 300 g şi 200 g. Prima porţiune se percolează cu solvent pur; se colectează 200 p. percolat (I) şi 5 p. a 300 g, a doua porţiune (300 g produs vegetal) se umectează cu o porţiune din al doilea percolat, se colectează 300 p. percolat (II) şi se continuă per-

Scanned with OKEN Scanner

colarea cu 5 porţiuni a 200 g; a treia porţiune (200 g produs vegetal) se percolează cu restul de aproximativ 800 p. obţinute la a doua percolare şi se colectează 500 p. (III). Percolatele I, II şi III se amestecă şi se realizează un extract fluid 1 : 1 care nu mai necesită concentrare.

La prepararea extractelor fluide din produse vegetale care conţin substanţe tanante, se recomandă adăugarea de glicerol, iar la prepararea extractelor fluide din unele droguri cu componente volatile sau termolabile se recomandă percolarea fracţionată sau extracţia apoasă şi adăugarea de cel puţin 10% alcool la produsul finit.

Unele farmacopee nu admit pe lîngă procedeele oficiale şi alte procedee, cu condiţia ca extractele să corespundă prevederilor farmacopeei (FR, DAB/F).

Viteza de percolare are o importanţă deosebită, precum se va vedea, de aceea unele farmacopee (Jap) recomandă să se colecteze 0,5—1 ml/min. cînd se extrage 1 000 g produs vegetal, 1—2 ml/min. pentru 1 000—3 000 g produs vegetal şi 2—4 ml/min. pentru 3 000—10 000 g produs vegetal.

Extractele fluide sînt menţinute pentru sedimentare, la loc rece şi ferite de lumină, o perioadă de timp egală cu aceea prevăzută pentru sedimentarea tincturilor.

Extractele moi şi uscate sînt obţinute în mod analog cu extractele fluide cu diferenţa că operaţia de concentrare este continuată pînă ce produsul finit capătă consistenţă moale sau, în cazul extractelor uscate, pînă cînd umiditatea a scăzut sub 5%. Se atrage atenţia ca să se evite pierderea componentelor volatile şi se recomandă să nu se depăşească 85° în cursul concentrării la extract moale şi 50° cînd s-a trecut de faza de extract moale şi se usucă extractul. Franc prevede uscarea prin nebulizare cînd prelucrarea se poate efectua şi la temperaturi mai ridicate, dat fiind rapida pierdere a umidităţii particulelor fine de colatură în cursul nebulizării.

Ca o regulă generală, pentru realizarea unei concentrări în aşa fel ca principiile active să fie cît mai puţin supuse acţiunii căldurii, se recomandă ca operaţia concentrării să se efectueze pe porţiuni, începînd cu ultimele porţiuni colectate (cele mai diluate) şi adăugînd treptat în evaporator porţiunile mai concentrate (ÖAB).

În cursul operaţiei de concentrare FR şi Sov admit folosirea de procedee care conduc la debarasarea extractelor moi şi uscate de unele materii inerte. Aceste procedee nu sînt indicate. FR aplică în acest scop, în cazul unor extracte uscate diferite defecări cu apă sau alcool (beladonă), precum şi încălzirea extractelor în cursul prelucrării (opiu).

Pentru aducerea extractelor uscate la un anumit titru în principii active, se folosesc două procedee: se prepară extractul uscat, se dozează principiul activ, extractul se diluează cu o cantitate suficientă de diluant

Scanned with OKEN Scanner

pentru a se obţine titrul prevăzut sau se concentrează colatura la consistenţa de extract vîscos, se determină concentraţia în substanţă activă (a) şi greutatea extractului vîscos (T) şi se calculează greutatea diluantului (X) în funcţie de concentraţia în substanţă activă a produsului finit (b) după următoarea formulă (OAB):

$$X = \frac{95\ a}{b} - T$$

Diluantul este amestecat cu extractul vîscos şi masa obţinută este adusă la sicitate la 50°.

Pentru diluare FR recomandă adăugarea de pulberi inerte, solubile şi nehigroscopice.

În cazul extractelor higroscopice sau foarte active se admite ca extractele uscate să fie diluate cu lactoză în raportul 1 : 1 (*extracta triturata*), cu condiţia ca să se indice pe eticheta borcanului *Sumatur duplum* (să se ia în cantitate dublă).

Procedee de extracţie alcoolică

FR prevede ca procedee de extracţie oficinale macerarea, macerarea repetată şi percolarea.

Macerarea

Macerarea, ca operaţie de extracţie la prepararea soluţiilor extractive alcoolice, are aceeaşi definiţie, ca şi la soluţiile extractive apoase. La monografia „Tincturi" FR prevede la macerare următorul mod de lucru:

„Produsul mărunţit la gradul indicat în monografie şi lichidul extractiv se introduc într-un vas, care se închide bine şi se lasă 10 zile la temperatura camerei, agitînd de 3—4 ori pe zi. Soluţia extractivă se decantează şi reziduul se presează. Pe o probă filtrată se determină principiile active şi dacă este necesar tinctura se aduce cu lichid extractiv la concentraţia prescrisă. Tinctura se păstrează la rece cel puţin şase zile, apoi se filtrează".

La prepararea tincturilor şi a extractelor se foloseşte mai rar macerarea, farmacopeele recomandă frecvent percolarea, iar în industria farmaceutică se recurge la metode mai economicoase cum sînt: extracţia în „contra curent", repercolarea sau percolarea în curent continuu.

Procedeul de extracţie prin macerare nu diferă esenţial de cel descris la soluţiile extractive apoase. Totuşi există unele deosebiri în ceea ce priveşte durata operaţiei care este de 8—10 zile, timp necesar pentru îmbibarea şi extragerea substanţelor pe principiul osmozei şi difuziunii.

Scanned with OKEN Scanner

Randamente la extracţia prin macerare

O. E. Schultz şi J. Klotz (68) au stabilit prin experimentări pe scoarţa de china, relaţiile matematice care permit să se calculeze atît randamentele de extracţie prin macerare (R) exprimate în componenta activă (I) sau în „extractiv" (II), cît şi raportul (S) dintre cantitatea de solvent şi cantitatea de produs vegetal care trebuie respectat în vederea realizării unui anumit randament (III).

$$R = 100;\ \frac{a\,(S-i)}{a\,(S-i)+1} \qquad (I)$$

$$R = 100;\ \frac{a\,(S-i+k)}{a\,(S-i)+1} \qquad (II)$$

$$S = \frac{c+a\,i\,(1-c)}{a\,(1-c)} \qquad (III)$$

Aplicarea acestor formule necesită stabilirea experimentală a conţinutului în substanţă activă a produsului vegetal, apoi o anumită cantitate din acesta (exemplu 2,5 g) se macerează cu 3 părţi solvent, timp de 10 zile, şi se agită din cînd în cînd. Se filtrează prin nuce la o uşoară subpresiune, se cîntăreşte filtratul şi prin diferenţă se stabileşte lichidul înbibat. Se calculează apoi i = lichidul de îmbibare dintr-un gram de produs vegetal (de exemplu dacă 25 g produs vegetal se îmbibă cu 10 g solvent, valoarea lui „i" va fi $\frac{10}{25} = 0{,}4$).

Se determină apoi conţinutul în substanţă activă din lichidul filtrat (de exemplu în 65 g filtrat s-a dozat 1,3 g alcaloizi). Se raportează conţinutul în alcaloizii drogului supus macerării (de exemplu 3,9 g aflat în 25 g produs vegetal) la cantitatea extrasă (1,3 g) şi se obţine o cifră (33,3%) care divizată la 100 dă valoarea c (în cazul prezentat c = 0,333).

Această valoare se introduce în formula de mai jos, care permite calcularea lui a

$$a = \frac{c}{(S-i)-c\,(S-i)}$$

În această formulă S este raportul între cantitatea de solvent şi cantitatea de produs vegetal (de exemplu dacă pentru extracţia a 100 g produs vegetal s-a folosit 650 g solvent, valoarea lui S va fi $\frac{650}{100} = 6{,}5$).

În formula II, care serveşte la stabilirea randamentului de extracţie a substanţelor extractive, intervine şi valoarea k, reprezentînd cota din lichidul de îmbibare cedată de produsul vegetal la presare (astfel, în cazul prezentat, 25 g produs vegetal se îmbibă cu 10 g solvent, iar la

Scanned with OKEN Scanner

presare cedează 6 g solvent, valoarea k se calculează din raportul $\frac{6}{25}=0,24$).

Farmacopeea accentuează le prepararea tincturilor prin macerare în mod deosebit asupra următoarelor condiţii:

— un anumit grad de mărunţire a drogului;
— timpul de contact între drog şi solvent;
— acţiunea mecanică;
— temperatura la care se lucrează;
— separarea soluţiei şi presarea drogului;
— filtrarea după o sedimentare timp de şase zile la rece.

Mai mulţi autori au semnalat în cazul preparării soluţiilor extractive hidroalcoolice prin macerare că gradul de mărunţire al produsului vegetal nu joacă un rol important. Aceasta se explică prin durata de contact îndelungată între produsul vegetal şi solvent, care contribuie la extragerea componentelor solubile, pînă la atingerea unui echilibru de concentraţii (580).

Datorită acestui echilibru de concentraţie, o parte din principiile active rămîn în lichidul cu care este îmbibat produsul vegetal şi de aceea macerarea nu permite obţinerea unor randamente optime. Durata îndelungată a acestei operaţii, precum şi imposibilitatea epuizării produsului vegetal a determinat pe mai mulţi cercetători să amelioreze macerarea.

Procedee de accelerare a extracţiei prin macerare

Toate procedeele propuse se bazează îndeosebi pe mărirea vitezei de difuziune şi în subsidiar şi a osmozei.

Mărirea vitezei de difuziune se poate realiza prin mărirea vitezei de trecere a solventului prin produsul vegetal, fie folosind forţa centrifugă, fie prin presări repetate ale produsului vegetal îmbibat cu solvent. Este cazul extracţiei în centrifugă sau în extractorul cu şnec. Alte procedee recurg la agitarea amestecului drog-solvent.

Cînd acţiunea mecanică aplicată este mare, produsul vegetal este parţial dezmembrat şi extracţia este accelerată şi prin mărirea vitezei de solubilizare a componentelor din celulele sfărîmate.

Cel mai simplu procedeu de accelerare a extracţiei prin macerare constă în agitarea vasului cu amestecul de extras pe un agitator mecanic de laborator (20, 21).

Scanned with OKEN Scanner

Agitarea amestecului se poate realiza şi cu un agitator cu palete (104) sau cu un agitator magnetic (22). Aceste procedee folosind o acţiune redusă nu au dat rezultate satisfăcătoare.

Mărind turaţia agitatorului şi înlocuind paletele cu o elice, M. Melichar, V. Rusek şi J. Solich (41) au scurtat considerabil durata extracţiei. Ei au denumit procedeul „turboextracţie".

În turboextracţie se folosesc aparate de agitare de mare turaţie, cu elice (Turbo-Mischer). Comparativ cu macerarea sau percolarea, prin turboextracţie se obţin randamente apropiate, dar într-un timp mult mai scurt de 5—10 minute (23, 24, 25, 26, 106, 107).

Procesul de extracţie este favorizat şi printr-o mărunţire a drogului prin „măcinarea", care are loc datorită cuţitelor elicei de agitare. Turboextracţia prezintă însă inconvenientul că în timpul operaţiei, soluţia extractivă se încălzeşte relativ mult. Astfel, temperatura se ridică de la 19° într-un timp de agitare de 10 minute la 33—43°, iar în 15 minute la 53°

Această încălzire antrenează o modificare a solubilităţii componentelor, care după răcire şi la păstrare sedimentează.

Deşi scurtează durata de extracţie, acest procedeu nu s-a generalizat, deoarece are dezavantajul că pulverizează în acelaşi timp materialul vegetal, încălzeşte conţinutul ca urmare a acţiunii mecanice şi încarcă soluţia extractivă cu substanţe balast, ceea ce duce la preparate instabile. Acelaşi neajuns îl prezintă şi extracţia în moara coloidală (108).

Bazat pe alt principiu este procedeul propus de P. Ionescu-Stoian, N. Stanciu, E. Savopol şi I. Cruceanu (27), care realizează agitarea amestecului de produs vegetal şi solvent prin vibraţii electromagnetice de mare frecvenţă şi mică amplitudine.

Acest procedeu denumit „vibroextracţie" prezintă randamente practic egale şi durată egală, avantaje asupra turboextracţiei, deoarece amestecul nu se încălzeşte şi ca atare se exclude evaporarea solventului şi influenţarea extracţiei prin căldură.

Deşi procedeul constituie un progres faţă de metodele clasice, nu s-a reuşit încă generalizarea lui în farmacii, găsindu-şi o aplicare foarte economicoasă în industria extractivă.

În tabelul 7 sînt prezentate rezultatele obţinute prin metode clasice de extracţie şi prin vibroextracţie în cazul preparării tincturii de digitala.

O acţiune mecanică mult mai puternică se realizează folosindu-se vibraţiile ultrasonore. Ultrasunetele acţionează în lichide prin efecte diferite: agitare, cavitaţie, penetrare ceea ce favorizează în mod considerabil viteza de extracţie. Cercetările făcute în acest domeniu sînt încă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7

	Concentrația alcoolică	PA	GG	PP	D	Gl	G	T_F	T_P	T_S	T
Macerare	70 după preparare	6,559	7,619	5,304	0,781	0,391	0,446	8,010	19,482	1,618	21,100
Macerare	45 după preparare	0,386	0,482	0,482	5,412	5,077	4,017	5,559	1,350	14,506	15,856
Macerare	45 după 12 luni	0,579	0,579	0,868	4,408	2,176	6,584	2,755	2,026	13,168	15,194
Macerare	70 după preparare	2,893	4,050	2,700	2,287	1,395	2,120	5,445	9,643	5,802	15,445
Macerare	70 după 12 luni	3,472	1,833	5,883	2,344	0,949	2,734	2,782	11,188	6,027	17,215
Macerare	95 după preparare	3,858	4,533	3,181	0,446	0,279	0,502	4,812	11,572	1,227	12,799
Macerare	95 după 12 luni	3,858	2,315	5,015	0,446	0,223	0,502	2,538	11,188	1,171	12,359
Percolare	45 după preparare	0,675	1,929	0,579	6,305	5,635	4,854	7,564	3,183	16,794	19,977
Percolare	45 după 7 luni	0,868	0,675	1,350	6,250	3,571	7,700	4,246	2,893	17,521	20,414
Percolare	45 după 12 luni	0,579	0,675	0,675	6,138	1,395	9,486	2,070	1,929	17,019	18,948
Percolare	70 după preparare	4,630	5,401	4,630	1,786	1,283	1,507	6,684	14,661	4,576	19,237
Percolare	70 după 7 luni	5,691	3,279	7,427	1,562	0,614	1,786	3,893	16,397	3,962	20,359
Percolare	70 după 12 luni	5,208	2,025	8,873	1,339	0,558	1,841	2,583	16,106	3,738	19,844
Percolare	95 după preparare	5,208	5,690	4,050	0,502	0,502	0,446	6,192	14,948	1,450	16,398
Percolare	95 după 7 luni	4,823	3,665	5,980	0,390	0,167	0,670	3,832	14,468	1,227	15,695
Percolare	95 după 12 luni	5,015	2,797	6,848	0,223	0,056	0,446	2,853	14,660	0,725	15,385
Vibroextracție	45 după preparare	5,304	6,365	4,050	1,227	0,725	0,781	7,090	15,719	2,733	18,452
Vibroextracție	70 după preparare	5,401	6,076	3,954	0,446	0,391	0,446	6,467	15,431	1,283	16,714
Vibroextracție	95 după preparare	2,797	3,182	1,929	0,000	0,056	0,112	3,238	7,908	0,168	8,076

PA = purpureaglicozid A;
PB = purpureaglicozid B;
T_F = total glicozide formilate;
T_S = total glicozide secundare;
GG = glucogitaloxin;
Gl = gitaloxin;
T_p = total glicozide primare;
T = total glicozide
D = digitoxin;
G = gitoxin.

Scanned with OKEN Scanner

numai în faza de încercări, deoarece sub acţiunea ultrasunetelor unele componente s-ar putea descompune.

Aşa, de exemplu, extracţia seminţelor de strofant este mai scăzută, pe cînd a cojii de china pare a fi favorizată. Randamentele sînt dependente de frecvenţa şi intensitatea ultrasunetelor şi de timpul de expunere. Cîteva rezultate obţinute cu acest procedeu de extracţie demonstrează superioritatea extracţiei cu unde sonice, comparativ cu macerarea. La o expunere de 30 minute se obţin următoarele diferenţe la extracţia scoarţei de china:

macerare:	alcaloizi g% 1,210	reziduu g% 6,74
extracţie cu unde sonice:	alcaloizi g% 1,445	reziduu g% 8,20

Unele încercări de extracţie cu ultrasunete a drogului îmbibat anterior cu o cantitate redusă de lichid, timp de 3 ore, apoi macerat 10 minute şi supus ultrasunetelor timp de 10 minute, nu au prezentat diferenţe de randamente apreciabile faţă de macerarea timp de 20 minute. Dacă drogul se extrage direct, fără macerare anterioară, ultrasunetele duc la randamente identice cu cele obţinute dacă drogul a fost anterior îmbibat cu lichid (tabelul 8).

TABELUL 8

Modul de lucru	*Alcaloizi g %*	*Reziduu g %*
Drog îmbibat: macerat 20 de minute	1,65	9,26
Drog îmbibat: 10 minute ultrasunete 10 minute macerat	1,70	9,46
Amestec: extras prin macerare 30 de minute	1,21	6,74
Amestec: ultrasunete 10 minute macerat 20 de minute	1,80	9,77

F. Adamis şi colab. (32) arată că influenţa ultrasunetului nu este numai o funcţie de timp, ci depinde şi de frecvenţă şi intensitate şi că pentru fiecare caz în parte aceşti parametri pot fi astfel reglaţi pentru a nu se produce degradarea principiilor active. În ce privesc alcaloizii din scoarţa de china, s-a constatat că sub acţiunea ultrasunetelor de 20 kc pînă la 450 kc (kilocicli sau kiloherţi) timp de 1—3 ore, aceştia nu suferă modificări de structură, fapt verificat cromatografic.

L. A. Schinjanski şi colab. (109) indică pentru extracţia valerianei, digitalei, nucei vomice, beladonei şi vitaminei C din măceşe, o

Scanned with OKEN Scanner

extracţie de 15 minute cu ultrasunete cu o frecvenţă de 480—500 kHz şi o intensitate de 20 W/cm², cînd se realizează randamente sporite cu 36,7% mai mari la beladona în comparaţie cu macerarea şi cu 2,4% mai mari decît prin percolare. A. E. De Maggio şi J. A. Lott (110) studiind extracţia cu ultrasunete a alcaloizilor din stramoniu nu au obţinut rezultate superioare percolării, dar există avantajul reducerii considerabile a duratei operaţiei de extracţie.

L. Ss. Kasarnowski şi colab. (33) atrag atenţia asupra conservabilităţii mărite (2—6 luni) a extractelor de măceş care preparate după Sov mucegăiau în cel mult o săptămînă.

G. A. Vaisman şi colab. (30) supunînd ultrasunetelor în trei reprize amestecul de corn al secarei şi alcool 50° (1 : 50) au realizat o extracţie totală a alcaloizilor, depăşind cu 15—17% randamentele obţinute prin percolare. M. E. Ovadia şi D. M. Skauen (29) arată că lucrînd în condiţii de temperatură controlată (în baia de gheaţă la 2°) alcaloizii din scoarţa de china şi din rădăcina de ipeca nu suferă degradări la iradiere cu o sursă de frecvenţă de 20 kHz, însă alcaloizii din frunzele de jaborand prezintă fenomene de descompunere chiar după numai 30 de secunde de iradiere.

Pentru extracţia taninurilor este necesară o frecvenţă mai mare (780 kHz) şi o durată de acţiune de 15 minute (111). G. Ss. Michailowa şi colab. (31) consideră suficientă frecvenţa de 600 kHz, dar produsul vegetal (*Echium vulgare*) trebuie în prealabil macerat trei zile şi apoi iradiat 30 de minute.

Pentru extracţia glicozidelor cardiotonice. G. A. Vaisman, L. Ss. Skwirska, M. I. Gurevici şi M. Ja. Twerska (30) recomandă o frecvenţă de 800 kHz, o intensitate de 2,5 W/cm³ şi o durată de 30 de minute; extracţia urmînd a se efectua în prezenţa acidului ascorbic pentru a se evita oxidări care reduc activitatea biologică a preparatelor.

Studii privind extracţia cu ajutorul ultrasunetelor sînt numeroase (43, 44, 112, 113, 114, 31, 32, 33, 109, 115, 890).

Macerarea repetată

Pentru a îmbunătăţi extracţia, în ce priveşte randamentele, unele farmacopee au adoptat extracţia prin macerarea repetată. În FR macerarea repetată este prevăzută ca metodă de extracţie pentru prepararea extractelor şi a tincturilor şi se efectuează astfel:

„Produsul mărunţit se tratează succesiv cu cantităţi din volumul total de lichid extractiv menţinîndu-se în vas închis, timpul prevăzut. Soluţia se separă, produsul se presează şi se tratează cu porţiunea următoare de lichid. Porţiunile de soluţie extractivă se amestecă. Pe o probă filtrată se determină concentraţia în principii active şi dacă este nece-

sar tinctura se aduce cu lichid extractiv la concentrația prescrisă. Tinctura se păstrează la rece cel puțin șase zile, apoi se filtrează".

În mod obișnuit macerarea repetată se execută extrăgînd produsul vegetal în două rînduri, în aceleași condiții ca și la macerarea simplă, cu cîte o jumătate din cantitatea prescrisă de lichid. Acest procedeu este denumit și dublă macerare.

Acest mod de lucru nu duce la o epuizare totală a drogului. După legea repartiției lui Ostwald este mai avantajos să se extragă drogul în rînduri repetate cu cantități mici de lichid. La o triplă macerare se folosește obișnuit lichidul împărțit în trei părți egale. După fiecare macerare în parte drogul trebuie bine presat, altfel conține o cantitate destul de mare de lichid de îmbibare și extracția este mai puțin eficace.

Aceste operații repetate de macerare și stoarcere sînt de durată și greoaie, îndeosebi presarea care este legată și de unele pierderi.

Pentru a se realiza o solubilizare atît a substanțelor solubile în apă, cît și în alcool, s-a experimentat o macerare fracționată în sensul că drogul în loc să fie macerat direct cu alcool diluat s-a macerat pe rînd cu apă, apoi cu alcool mai concentrat și la sfîrșit cu alcoolul diluat de concentrația prescrisă. În acest scop drogul se macerează mai întîi timp de 1—3 zile cu apa necesară preparării alcoolului diluat. Se adaugă apoi jumătate din alcoolul prescris, se macerează timp de 5 zile și la sfîrșit se adaugă restul de alcool și se macerează 10 zile. Lichidul extractiv are la sfîrșit concentrația alcoolică prescrisă. Prin acest mod de preparare se obțin tincturi de valeriană și cinamom mai bogate în reziduu total, pe cînd la nuca vomică sau la cornul secarei nu se observă nici o diferență (118).

Aceste fenomene deși au loc, nu pot fi sesizate la soluțiile extractive preparate prin macerare, cînd lichidele extractive se adaugă succesiv peste produsul vegetal din cauza prezenței acestuia. În schimb la extracția prin percolare, pe măsură ce se modifică concentrația alcoolică, apar sedimente bogate.

În unele experiențe produsul vegetal a fost întîi îmbibat cu apă și apoi extras prin percolare cu alcool diluat, iar la sfîrșit cu alcool concentrat, astfel încît tinctura finală să aibă o concentrație în alcool de 70°. Comparativ cu o tinctură preparată prin percolare rezultatele sînt ușor superioare.

Percolarea

Este un procedeu de extracție în care solventul, adăugat treptat, străbate încet, sub acțiunea gravitației, un strat de produs vegetal mărunțit, antrenînd principiile active cedate de produsul vegetal prin osmoză sau prin dizolvare.

Scanned with OKEN Scanner

FR la monografia de generalităţi *Tincturae* descrie astfel acest procedeu:

„Produsul vegetal mărunţit se umectează cu 0,5 p. lichid extractiv, se amestecă şi se lasă trei ore în vas închis. Se trece apoi prin sita I, se introduce în percolator, presînd uşor, se adaugă lichid extractiv puţin cîte puţin, pînă cînd acesta începe să curgă prin robinetul inferior deschis, iar deasupra amestecului se mai află un strat de lichid. Se închide robinetul şi după 24 de ore se începe percolarea. Viteza de percolare trebuie să fie astfel reglată, încît în 24 de ore să se obţină 1,5 p. soluţie extractivă pentru fiecare parte de produs. În tot timpul extracţiei, produsul trebuie să fie acoperit cu lichid extractiv. Se percolează cantitatea prevăzută în monografia respectivă. Pe o probă se determină principiile active şi dacă este necesar, se diluează cu lichidul extractiv la concentraţia prescrisă. Tinctura se păstrează la rece cel puţin şase zile apoi se filtrează".

„Percolarea (la percolarea extractelor) se efectuează pînă la o extracţie avansată, care se verifică prin reacţii specifice.

„La prepararea extractelor moi şi uscate, soluţia extractivă poate produs vegetal şi se culege separat o primă fracţiune de 80 p. lichid. Percolatele ulterioare se concentrează sub presiune redusă, la o temperatură care să nu depăşească 50° pînă la îndepărtarea dizolvantului, iar reziduul se dizolvă în prima fracţiune şi se completează cu acelaşi dizolvant la 100 p. sau la concentraţia în principii active prescrisă.

Extractele obţinute se păstrează la rece timp de cel puţin şase zile şi apoi se filtrează.

Pentru obţinerea extractelor moi şi uscate, soluţiile extractive se evaporă şi se concentrează sub presiune redusă şi la o temperatură care să nu depăşească 50°."

„La prepararea extractelor moi şi uscate, soluţia extractivă poate fi supusă la diferite tratamente pentru îndepărtarea unor substanţe balast. Extractele uscate cu un anumit conţinut în substanţe active, se aduc la această concentraţie prin diluare cu pulberi inerte solubile şi nehidroscopice."

Percolarea a fost definită ca un proces de macerări de scurtă durată, cu reînnoirea succesivă a solventului sau ca un proces de deplasare. Solventul adăugat prin partea superioară a percolatorului pătrunde între ţesuturi şi în celule în toată perioada de macerare care durează în percolator timp de 24 de ore. Înainte ca prima porţiune de solvent să fi avut timpul să se satureze cu principiul activ din stratul corespunzător de produs vegetal, el este deplasat de un alt strat de solvent, în care particulele de produs vegetal suferă o macerare de scurtă durată şi cedează încă o porţiune din principiul activ. Fenomenul se

Scanned with OKEN Scanner

continuă, solventul pur venind în contact cu produsul vegetal din ce în ce mai sărac în principii active.

Teoretic are loc o macerare și o deplasare a soluției mai dense saturată de către solventul adăugat. În realitate fenomenul este complicat de procesele de difuziune dintre straturile de solvent, de procesele de absorbție și reținere a solventului de către celule. Din acest motiv soluția extractivă care se colectează nu este saturată. Este necesară așadar, reglarea vitezei de percolare în așa fel, ca să se asigure un contact suficient de îndelungat între produsul vegetal și solvent pentru ca să se poată ajunge la faza de difuziune a principiului activ din interiorul celulelor. Acest fenomen are loc după echilibrarea presiunii hidrostatice din interiorul și exteriorul celulelor.

În cele ce urmează vom discuta cîteva aspecte legate de prelucrarea soluțiilor extractive prin percolare și unii factori care influențează extracția.

Prelucrarea anterioară a produsului vegetal

Un aspect al extracției drogului este acela al prelucrării lui în condiții optime pentru a fi extrase cît mai multe substanțe active și cît mai puține substanțe balast.

Din substanțele balast, lipidele prezintă în soluție extractivă dezavantajele cele mai mari, deoarece influențează nu numai aspectul, ci și conservarea ulterioară. La prelucrarea drogurilor care conțin lipide, prevederile farmacopeelor sînt diferite. Astfel, uneori se prevede ca lipidele din pulberea de drog să fie extrase cu un dizolvant organic înainte de a fi supusă percolării sau se prevede percolarea drogului și degresarea ulterioară a preparatului.

Degresarea drogului se face cu benzină sau eter de petrol. FR nu amintește în monografiile de generalități de această degresare, dar o prevede la monografiile individuale ale unor extracte și tincturi. Atragem atenția asupra faptului că solvenții folosiți sînt volatili și inflamabili și că pentru degresarea produsului vegetal sînt necesare cantități relativ mari, de aceea unele farmacopee preferă degresarea soluției extractive concentrate la un volum mic.

Pentru a evita pierderile și a obține totuși un preparat lipsit de lipide, se recurge la degresarea soluției extractive concentrate, fie prin agitare cu eter sau alt solvent, fie prin păstrare mai mult timp la o temperatură joasă (—5 pînă la —10°) cînd lipidele separă și se îndepărtează prin filtrare. Nici acest mod de degresare, care necesită un volum relativ mai mic de solvent, nu se poate aplica însă în toate cazurile. Așa, de exemplu, randamentul în alcaloizi, în extractul uscat degresat de colchic este de 83,5 — 85,5%, iar la extractul uscat de

Scanned with OKEN Scanner

stramoniu 27,7—34,5%. Aceste pierderi mari sînt datorite solubilizării alcaloizilor în solvent alături de lipide.

De aici urmează că pentru fiecare caz în parte trebuie aleasă metoda cea mai potrivită de degresare a produsului vegetal sau a preparatului, de asemenea şi dizolvantul care să nu dizolve substanţele active. În industrie degresarea produselor vegetale se face într-o aparatură care lucrează în sistem închis şi funcţionează pe principiul aparatului Soxhlet.

Influenţa gradului de mărunţire a produsului vegetal

După cum s-a amintit, la macerare un grad de pulverizare avansată a drogului ar trebui teoretic să ducă la o extracţie superioară şi mai rapidă. Pe acest considerent s-a ajuns la o expresie matematică, după care randamentul în substanţe extrase ar fi în funcţie de suprafaţa specifică a drogului extras.

$$G = S \cdot \tau \, (C_s - C_m) \cdot t$$

în care:

- G = greutatea în kg a substanţei extrase;
- S = suprafaţa drogului de extras, în m^2/kg;
- τ = coeficientul de transport al substanţei în soluţie (care se determină experimental pentru fiecare caz în parte; coeficientul exprimă starea de difuziune şi repartiţie a concentraţiei şi este condiţionat de natura solventului, temperatură şi presiune);
- C_s = concentraţia soluţiei la zona de contact (suprafaţa de contact a soluţiei cu substanţa de dizolvat), în kg/m^3;
- C_m = concentraţia medie a soluţiei în care se dizolvă substanţa, în kg/m^3;
- t = timpul de extracţie, în ore.

Din această relaţie rezultă că extracţia este în funcţie de:

— suprafaţa S a drogului şi de repartiţia lui în solvent;

— de coeficientul de transport mare, favorizat de starea de difuziune, repartiţia concentraţiei, solvent, temperatură şi presiune;

— de diferenţa de concentraţie $C_s - C_m$ şi

— de alegerea duratei optime de extracţie t.

Această relaţie însă nu se poate aplica întocmai, pe de o parte din cauză că în afară de aceşti factori, extracţia mai este influenţată şi de alţi factori care pot fi destul de greu înglobaţi în coeficientul de transport, iar pe de altă parte, practic, se constată că la un grad de pulverizare foarte avansat este defectuoasă.

Extracţia din pulberea fină este legată şi de greutăţi tehnice, în primul rînd datorită îmbibării drogului cu dizolvant, astfel încît nu

Scanned with OKEN Scanner

mai este străbătut bine de lichid şi, foarte probabil, şi datorită unor fenomene de adsorbţie a alcaloizilor pe pulberea fină (120). Evitarea pulberii cu un grad de finețe mai accentuat decît cel prevăzut în farmacopee, este greu de realizat dar este importantă pentru extracţia în percolator.

Farmacopeea prevede pentru prepararea soluţiilor extractive apoase mărunţirea produsului vegetal la un anumit grad de finețe: pentru soluţiile extractive alcoolice, gradul de finețe este indicat la monografiile individuale. Un grad de mărunţire mai avansat se aplică la drogurile care se lasă mai greu udate de dizolvant sau cînd se foloseşte ca dizolvant alcoolul concentrat sau eterul; cînd drogurile conţin amidon, pectine, mucilagii, gume etc., iar cînd extracţia se face cu alcool foarte diluat se foloseşte o granulaţie mai mare.

Umectarea şi îmbibarea produsului vegetal

Inainte de a fi introdus în percolator şi tratat cu solvent, drogul se supune unui proces de umectare şi îmbibare cu o cantitate de solvent în scopul de a favoriza extracţia ulterioară.

Operaţia se face în modul următor. Drogul mărunţit se tratează cu cantităţi mici de solvent şi se amestecă la mojar sau cînd se lucrează cu cantităţi mari, în tambure sau malaxoare. Operaţiunea se continuă pînă cînd drogul este umectat cît mai uniform. După uniformizare drogul se introduce într-un vas care se poate închide şi se lasă în repaus 3 ore. Se trece apoi amestecul printr-o sită rară (sita I) şi se introduce în percolator.

Necesitatea umectării şi a îmbibării drogului cu o cantitate redusă de solvent înainte de a-l supune extracţiei îşi are o serie de explicaţii. Prin îmbibare cu apă, pereţii celulari permit difuzarea substanţelor cristaloide în solvent. Apa şi alcoolul de diferite concentraţii îmbibă repede pereţii celulari şi protoplasma celulară, ceea ce permite procesele de difuziune şi osmoză care interesează pentru extracţie. Acest proces trebuie realizat înainte de introducerea drogului în percolator, deoarece drogul prin îmbibare cu apă sau lichid hidroalcoolic îşi măreşte volumul. Dacă îmbibarea se face direct în percolator, drogul, prin mărirea volumului, se presează prea mult şi trecerea solventului prin masa de extras este îngreuiată. Imbibarea cu apă se face foarte repede pe cînd cu alcool diluat se face ceva mai încet, dar creşterea de volum este mai mică.

In general, raportul dintre produsul vegetal şi solvent pentru o îmbibare optimă este de 1 : 1 pînă la 1 : 2 (pentru scoarţa de China, de exemplu este de 1,00 : 1,68).

Scanned with OKEN Scanner

Introducerea în percolator

Produsul vegetal umectat ca mai sus se introduce treptat în percolator, în cantităţi mici, presînd de fiecare dată. Presarea nu trebuie să fie puternică pentru a evita comprimarea puternică a materialului, cînd scurgerea solventului va fi stînjenită, dar nici să nu fie prea afînat cînd în masa de drog se pot forma canale prin care solventul trece fără a extrage principiile active. Se presează uşor suprafaţa şi se acoperă cu o rondelă de hîrtie de filtru peste care se aşază o placă rotundă perforată de porţelan sau perle de sticlă. La baza percolatorului se află un material filtrant (un tampon de vată, o sită acoperită cu hîrtie de filtru sau cu pînză etc.). După ce tot amestecul s-a presat se adaugă solventul.

FR nu prevede un percolator tip. În FR VI era prevăzut un percolator cu o formă de trunchi de con (fig. 13), cu dimensiuni standardizate, adoptate şi de alte farmacopee. Un astfel de percolator avînd o capacitate de 2 l, în care se pot extrage circa 500 g drog, este prezentat în fig. 17.

Forma percolatorului nu are însă o influenţă directă asupra extracţiei, respectiv a randamentelor, care sînt în funcţie numai de viteza de deplasare a lichidului din drog, de timpul de contact şi de cantitatea de lichid folosită (121).

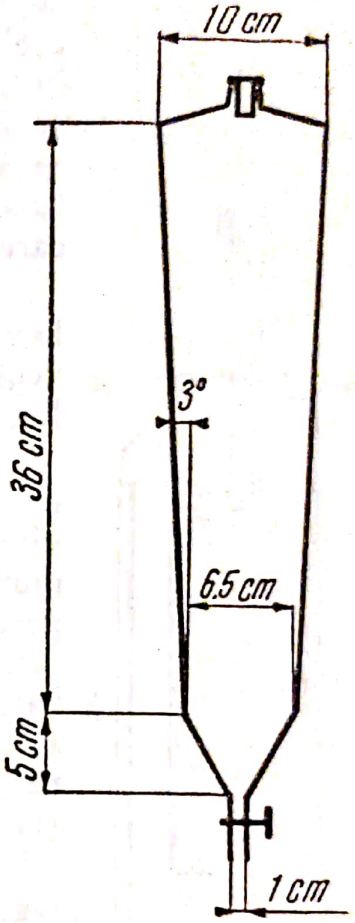


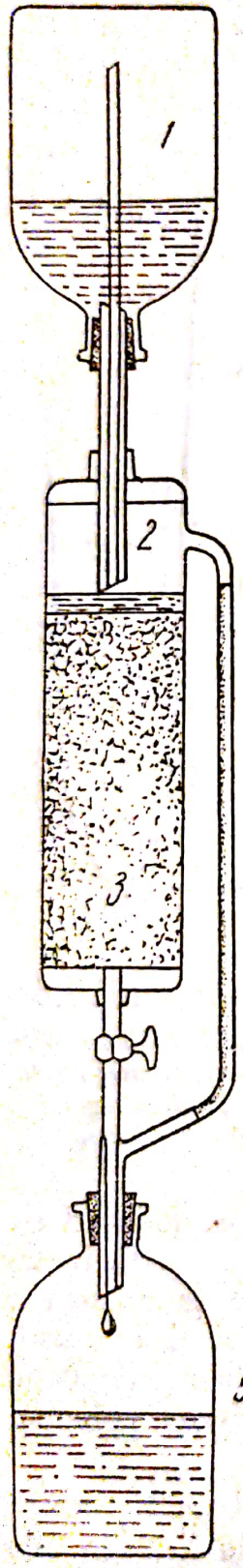
Fig. 13. Percolator oficinal (dimensiunile pentru 500 g produs vegetal şi 2 000 g solvent).

Percolarea propriu-zisă

Cînd într-un percolator plin cu produsul vegetal pulverizat se adaugă o cantitate limitată de solvent, acesta sub acţiunea gravitaţiei, tinde să străbată printre particulele de pulbere de sus în jos. După ce a coborît o anumită zonă curgerea lichidului se opreşte fiind reţinut în spaţiile capilare formate între particulele drogului datorită forţelor de adeziune capilară şi prin îmbibarea drogului. Dacă se adaugă o nouă cantitate de lichid, acesta deplasează primul strat şi îi ia locul. Fenomenul se repetă pînă cînd în percolator întreaga coloană de drog a fost străbătută de solvent, primul strat de lichid părăseşte coloana, adică începe să curgă în afară.

În timp ce particulele de drog sînt în contact cu solventul, acesta pătrunde prin membrana celulară, dizolvă substanţele solubile, iar cele

care pot difuza din celule trec în lichidul dintre particule. Acest fenomen are loc pînă la stabilirea unui echilibru de concentraţie între lichidul din celule şi cel din afara lor.



Soluţia încărcată cu substanţele dizolvate este deplasată de sus în jos de solventul proaspăt sau mai puţin încărcat cu substanţe solubile. Solventul proaspăt la rîndul lui dizolvă din substanţele solubile prin acelaşi fenomen pînă la stabilirea unui nou echilibru, în care, însă, concentraţia de substanţe, atît de drog cît şi în lichidul extractiv, este mai mică. Fenomenul se repetă pînă la o extracţie destul de avansată în funcţie de cantitatea de lichid folosită şi de viteza cu care fiecare strat de lichid este deplasat din drog.

Pentru a obţine o bună extracţie viteza de percolare trebuie astfel aleasă încît lichidul din produsul vegetal să fie mai concentrat decît lichidul din afara lui, cînd extracţia este favorizată.

Se înţelege că pentru fiecare drog, solvent, grad de pulverizare, cantitate de drog extras etc. există o viteză optimă de percolare. În practică se ţine seama numai de cantitatea de drog luată în lucru. Cînd se percolează cantităţi mai mari de drog, raportul între viteza de scurgere şi timpul de percolare fiind schimbat, se preferă o percolare mai rapidă cu un exces de solvent, în scopul de a reduce timpul necesar operaţiei, solventul putînd fi uşor recuperat prin distilare (la prepararea extractelor mai ales).

FR prevede că viteza de percolare să fie astfel reglată încît în 24 de ore să se percoleze o cantitate de o dată şi jumătate ori mai mare de lichid faţă de 1 p. drog luată în lucru. Aceasta înseamnă, considerînd 1 g = 20 picături, o viteză de percolare de 20 picături pe minut, pentru fiecare kilogram de drog.

Pentru extragerea cu solvenţi volatili de exemplu eter, se folosesc percolatoare complet închise. Aerul deplasat de solventul care se scurge în recipientul colector, trece printr-un tub de legătură în partea

Fig. 14. Percolator în sistem închis pentru extracţie cu solvenţi volatili.

1 — recipient alimentar cu solvent; 2 — percolator; 3 — produs vegetal; 4 — tub de echilibrare a presiunii; 5 — recipient colector al soluţiei extractive.

Scanned with OKEN Scanner

superioară a percolatorului și ocupă volumul solventului scurs. În acest mod presiunea în aparat nu crește prea mult și răspîndirea vaporilor de solvent în atmosferă este evitată (fig. 14).

În principiu la extracția prin percolare o influență hotărîtoare asupra randamentelor o are numai durata extracției și cantitatea de solvent. Toți ceilalți factori ca: umectarea anterioară, forma percolatorului, gradul de mărunțire al drogului, timpul de macerare și chiar viteza de percolare, au o valoare secundară, indirect unii dintre acești factori fiind condiționați de durata extracției și de cantitatea de solvent.

Metoda de extracție prin percolare este adoptată de toate farmacopeele, ducînd la rezultate bune, putînd să se aplice atît pe scara de laborator cît și industrial.

Modificări ale percolării

În vederea măririi randamentelor de extracție s-au experimentat mai multe procedee:

— macerarea repetată în percolator;
— percolarea la cald;
— percolarea fracționată;
— extracția în contra curent;
— diacolarea;
— evacolarea și mulcolarea;
— extracția prin sistemul montejus.

Macerarea repetată în percolator

Pentru a realiza o macerare repetată, în care să se evite presările intermediare care prezintă inconvenientul că în lichidul extractiv sînt antrenate substanțe balast, s-a experimentat macerarea repetată în percolator (53).

Produsul vegetal după umectare și îmbibare este tratat pe rînd de nouă ori cu cîte 10 p. dizolvant pentru 1 sau 2 p. produs vegetal, astfel încît fiecare fracțiune să reprezinte a zecea parte din tinctura de preparat. Fiecare macerare în parte durează timp de 24 de ore, după care se scurge fracțiunea de lichid extractiv și se completează cu solvent în cantitate egală cu fracțiunea separată. Prepararea tincturii durează 10 zile. Ultima fracțiune se obține prin presarea reziduului și spălarea lui cu solvent pînă la completarea cantității prescrise.

Scurgerea fiecărei fracțiuni în parte se face repede cu robinetul complet deschis. Ultima fracțiune obținută prin presarea reziduului, se

Scanned with OKEN Scanner

colectează separat, se lasă 24 de ore la gheaţă şi se filtrează prin hîrtie de filtru înainte de a se amesteca cu primele nouă fracţiuni reunite.

Comparativ cu macerarea, dubla macerare şi percolarea, această metodă duce în toate cazurile la o extracţie mai avansată a drogului. atît în ce priveşte substanţele active, cît şi reziduul total.

Acest procedeu a fost aplicat în diferite variante, în sensul că primele porţiuni sînt extrase cu alcool concentrat, apoi concentraţia alcoolică scade şi în final se percolează cu apă pînă la volumul descris sau, dimpotrivă, extracţia se începe cu apă şi se continuă cu alcool de concentraţii crescînde.

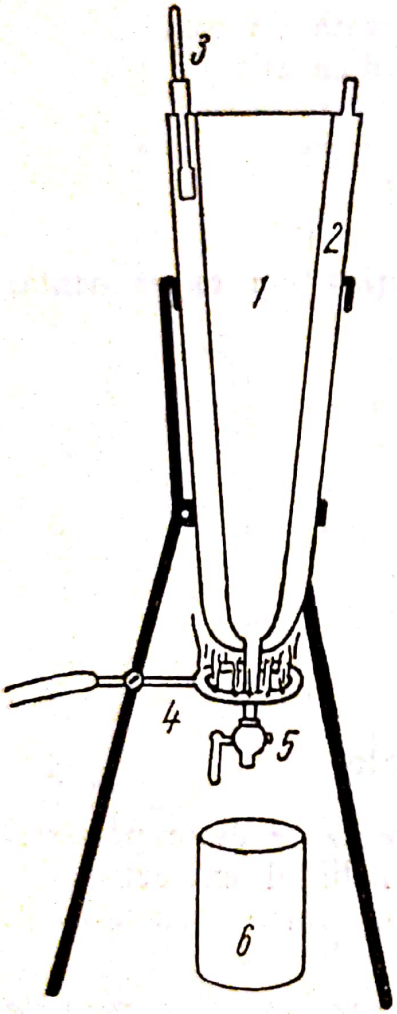


Fig. 15. Percolator cu pereţi dubli pentru extracţie la cald.

1 — percolator; *2* — manta de încălzire; *3* — termometru; *4* — sursă de căldură; *5* — robinet de ieşire a soluţiei extractive; *6* — recipient colector.

Acest procedeu ar părea la o analiză superficială adecvat la prepararea tincturilor, deoarece presupune că ar duce la o epuizare selectivă în funcţie de dizolvant, respectiv la randamente mult mărite.

În realitate fenomenul are loc diferit; după ce drogul a fost epuizat succesiv cu apă sau cu alcool, se stabileşte un anumit raport între substanţele extrase în fiecare soluţie în parte. Prin amestecarea lor rezultă, în final, o anumită concentraţie alcoolică, în care raportul iniţial de substanţe extrase este modificat, ceea ce cauzează formarea de precipitate.

Percolarea la cald

Acest procedeu duce la randamente mai mari, temperatura influenţînd o serie de procese fizice, cum ar fi îmbibarea drogului cu dizolvant, solubilitatea substanţelor, difuziunea, convecţia etc. (9).

Extracţia la cald este uneori favorabilă la prepararea extractelor moi şi uscate, însă la prepararea tincturilor şi extractelor fluide, duce la depunerea de sedimente care antrenează şi alcaloizi (china). Procedeul poate fi aplicat la prepararea unor soluţii extractive în cantităţi mici la nevoie. Pentru percolarea la cald se folosesc percolatoare de metal cu pereţii dubli, între care se află apă sau o soluţie salină. Încălzirea, urmărită cu termometrul, se face cu un încălzitor inelar cu gaz (fig.15).

Scanned with OKEN Scanner

Percolarea fracţionată

Pentru a se evita acţiunea căldurii la concentrarea percolatelor secundare şi pentru a economisi vehiculul, E. R. Squibb (4, 5, 6) a propus utilizarea mai multor percolatoare, colectarea din fiecare percolator a unui prepercolat şi utilizarea percolatului sau percolatelor secundare pentru umectarea şi extracţia produsului vegetal din percolatorul următor din bateria de percolatoare. De la primele sale propuneri (1866) şi pînă astăzi s-au imaginat o serie de scheme de extracţie prin percolare fracţionată, care vor fi descrise nu în ordinea apariţiei lor, ci, plecînd de la cele mai simple spre cele mai complicate. Denumirea procedeelor variază după autori: repercolare, percolare fracţionată, percolare în curent continuu, percolare în contracurent etc.

Percolarea în curent continuu. Procedeul constă din repartizarea produsului vegetal în 3 pînă la 12 percolatoare (fig. 16). În primul percolator se introduce solventul şi după o prealabilă macerare se începe percolarea; pe măsură ce operaţia avansează percolatul este adus

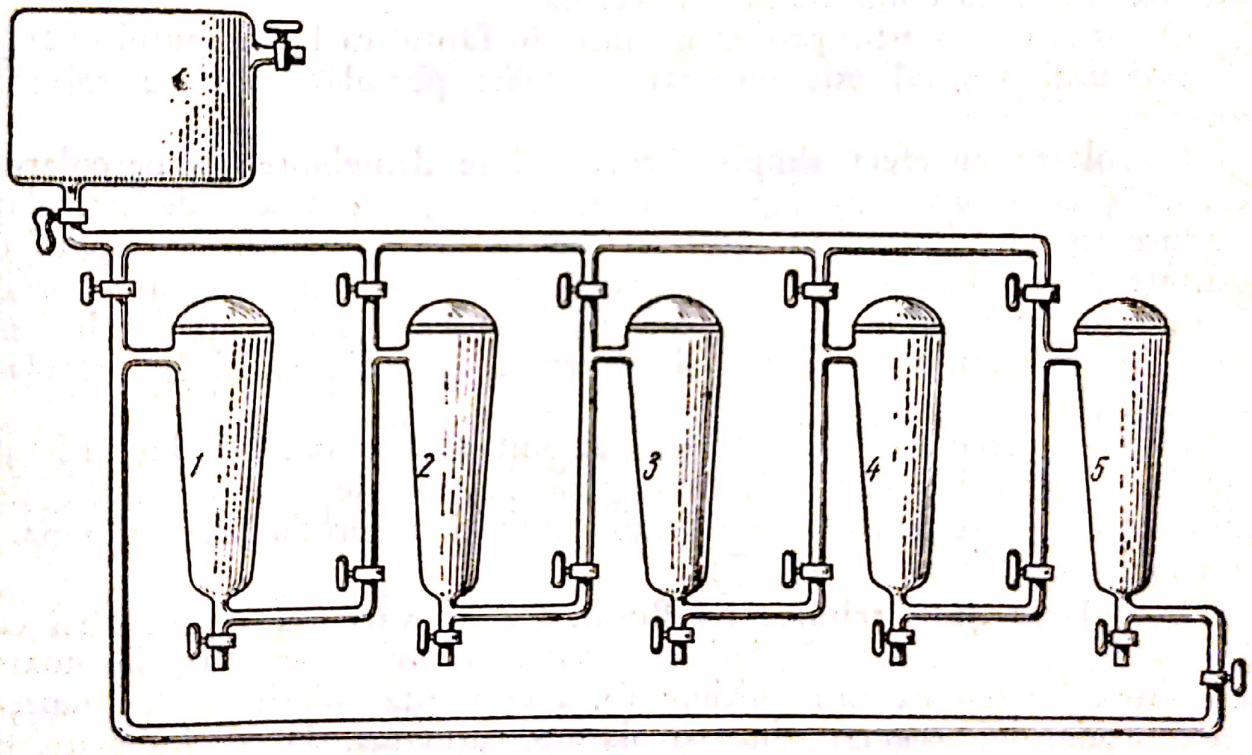


Fig. 16. Baterie cu cinci percolatoare pentru percolarea în curent continuu.

în partea superioară a percolatorului următor, introducerea de solvent făcîndu-se mereu în primul percolator. În final, din ultimul percolator se colectează o cantitate de extractiv egală cu greutatea totală a produsului vegetal din întreaga baterie de percolatoare. Dacă fabricaţia continuă, se scoate din circuit primul percolator cu produsul vegetal complet

Scanned with OKEN Scanner

epuizat, se recuperează solventul, percolatorul se umple cu produs vegetal nou şi este intercalat la sfîrşitul bateriei, după separarea extractivului — cum s-a arătat — solventul se introduce în al doilea percolator, care a devenit primul în noul ciclu de fabricaţie. Operaţia se continuă, înlocuindu-se treptat percolatoarele cu produs vegetal epuizat, cu percolatoare cu produs vegetal proaspăt, care sînt aşezate la sfîrşitul bateriei. O nouă colectare se face din ultimul percolator şi în cantitate egală cu produsul vegetal introdus în al doilea ciclu de fabricaţie.

Dacă ciclul de fabricaţie s-a terminat şi natura produsului vegetal o permite, se întrerupe aprovizionarea cu solvent şi după separarea cantităţii corespunzătoare de extract fluid se colectează tot solventul care se distilă. Extractivul rămas în cucurbita distilatorului se amestecă cu extractivul colectat anterior.

Cantităţile colectate şi extractivul obţinut prin concentrarea solventului se stabilesc pe baze experimentale. Procedeul se aplică la prepararea extractelor fluide în aşa fel ca produsul finit să reprezinte o cantitate egală sau dublă de produs vegetal.

O variantă a acestui procedeu constă în faptul că la începutul operaţiei produsul vegetal este umectat în toate percolatoarele cu solvent proaspăt.

Percolarea cu efect simplu. Procedeul se deosebeşte de percolarea în curent continuu prin faptul că nu întreaga cantitate de percolat se aduce în percolatorul următor, ci din fiecare percolator se separă o cantitate de percolat concentrat (aproximativ 80% din cantitatea corespunzătoare produsului vegetal din percolator), restul percolatului se aduce în percolatorul următor şi se repetă operaţia ca şi la percolatorul anterior.

Primele percolate colectate separat sînt amestecate, iar din ultimul percolator se colectează diferenţa pînă la completarea cantităţii de extract fluid, corespunzătoare întregii cantităţi de produs vegetal repartizat în întreaga baterie (fig. 17).

Percolarea după tehnica lui Bosin. Este o variantă a percolării cu efect simplu, în sensul că deşi se separă un prim percolat din toate percolatoarele (cu excepţia ultimului), acesta este folosit pentru umectarea produsului vegetal din percolatorul următor. După îmbibare şi macerare se procedează în continuare la extracţia în curent continuu (fig. 18).

Percolarea după tehnica lui Squibb. Denumită şi repercolare sau percolare radială, se deosebeşte de percolarea cu efect simplu prin faptul că se folosesc numai trei percolatoare, cantităţile de produs vegetal introduse în percolatoare sînt diferite: în primul percolator se introduc 5 zecimi, în al doilea 3 zecimi şi în al treilea 2 zecimi din

Scanned with OKEN Scanner

totalitatea produsului vegetal, iar percolatele colectate diferă de asemenea cantitativ de la un percolator la altul. Operația în cazul preparării a 1 000 g extract fluid 1 : 1 este condusă astfel: produsul vegetal este repartizat în primul percolator 500 g, în al doilea 300 g și în

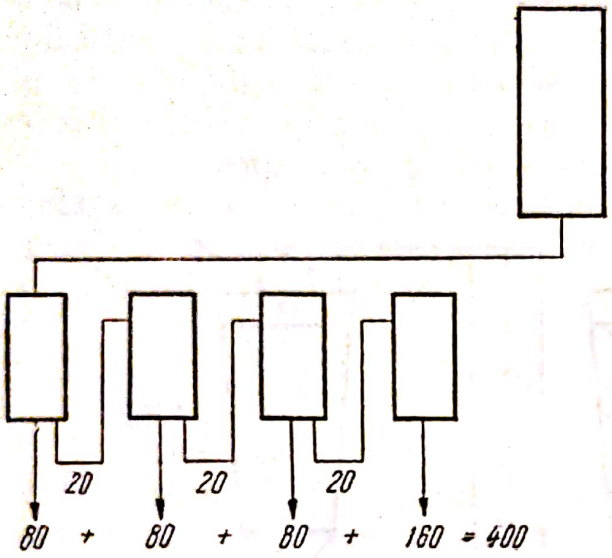


Fig. 17. Schema percolării cu efect simplu.

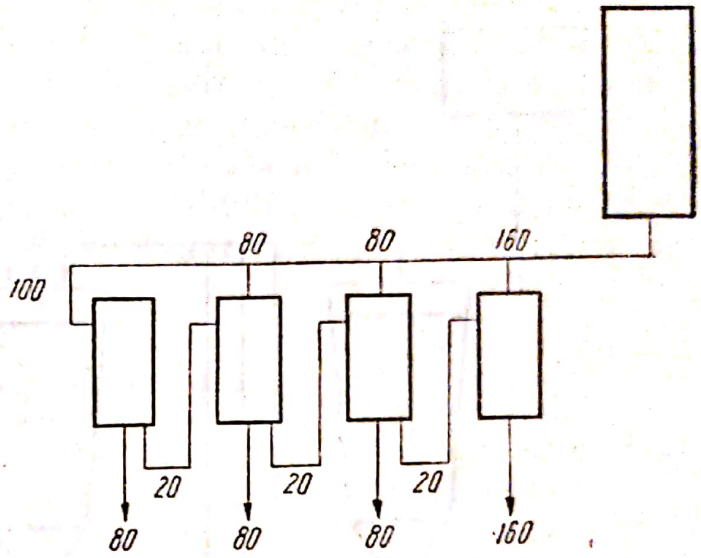


Fig. 18. Schema percolării după tehnica lui Bosin.

al treilea 200 g. Se introduce solventul în primul percolator și se colectează 200 g extract fluid, apoi încă trei porțiuni a 500 g (sau cinci porțiuni a 300 g) din percolate secundare. Se trece apoi la extracția porțiunii de 300 g produs vegetal, folosind pe rînd cele trei, respectiv cinci percolate secundare obținute anterior, se colectează 300 g extract fluid și încă trei porțiuni de cîte 200 g (sau cinci porțiuni a 200 g) percolate secundare. Se trece la extracția celei de-a treia porțiuni de produs vegetal (de 200 g), aducînd succesiv cele trei percolate secundare cu cîte 200 g de la percolarea anterioară și se colectează 500 g extract fluid. Se amestecă cele trei porțiuni de extracte fluide care totalizează 1 000 g adică o cantitate corespunzătoare produsului vegetal luat în lucru (fig. 19).

O altă variantă a acestui procedeu diferă prin cantitatea percolatelor secundare care este la primul percolator 3×350 g și la al doilea 3×200 g. În acest fel cantitatea de solvent este redusă de la 1 700 g la 1 250 g (exclusiv lichidul de îmbibare).

Extracția în contra-curent se efectuează în coloane care sînt alimentate prin partea superioară cu produs vegetal și prin partea inferioară cu solvent. Solventul încărcat cu principiile active este colectat prin partea superioară, iar produsul vegetal este eliminat prin partea inferioară pe măsură ce este epuizat și completat cu produs vegetal proaspăt prin partea superioară. Există în acest sistem un curent de

sus în jos de produs vegetal şi un contracurent (de jos în sus) de solvent proaspăt.

Prin faptul că în acest procedeu solventul proaspăt întîlneşte produsul vegetal cu gradul de epuizare cel mai avansat, unii autori con-

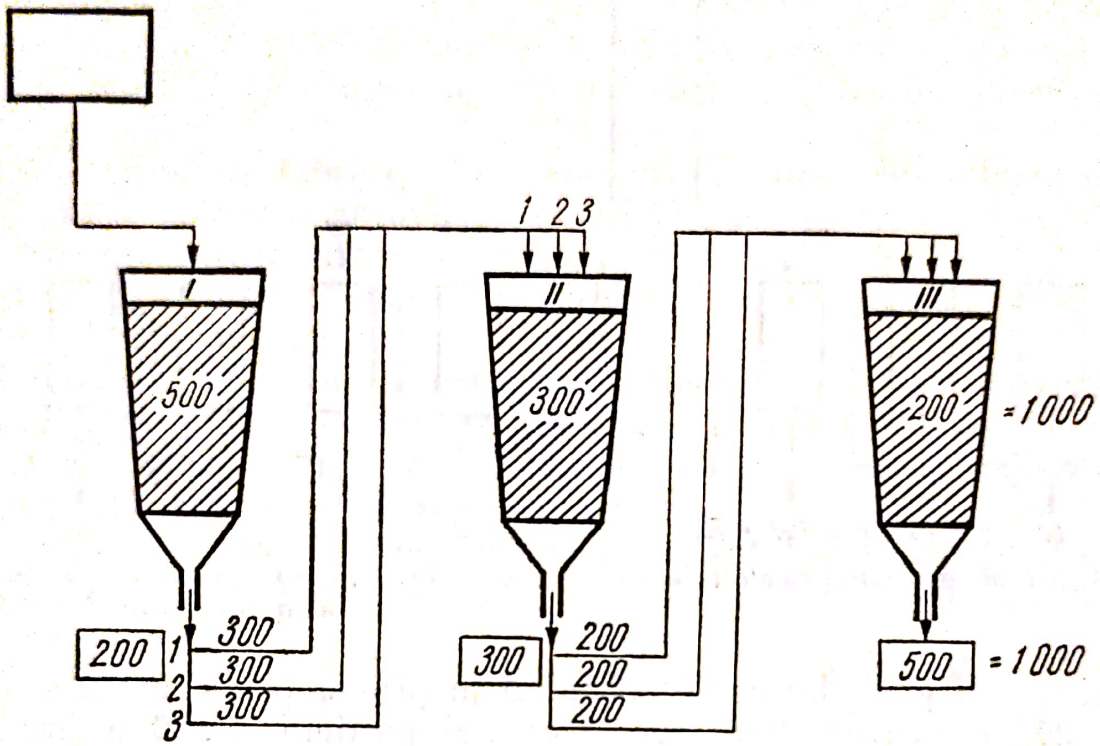


Fig. 19. Schema percolării după tehnica lui Squibb.

sideră că şi procedeul în curent continuu cu ciclu neterminat este o extracţie în contracurent, deoarece şi în acest procedeu, în cursul ciclului de fabricaţie, solventul este introdus în percolatorul cu produsul vegetal cel mai epuizat.

Procedeul repercolării este destul de ingenios şi prezintă avantajul că la prepararea extractelor fluide elimină faza de concentrare a soluţiei extractive, care este o sursă de inactivare.

Mai există şi alte variante ale procedeului de extracţie fracţionată, care în final ajung la realizarea unui extract fluid fără concentrare, de exemplu procedeul H. A. Ciulkova (45).

Diacolarea

A fost propusă de H. Breddin (122) şi reprezintă o modificare a procedeului de extracţie prin percolare, în sensul că solventul este forţat, cu ajutorul presiunii, să străbată prin drogul introdus într-o

Scanned with OKEN Scanner

serie de percolatoare legate între ele (diacolator), iar în final lichidul extractiv este deplasat cu apă (fig. 20).

La diacolare, datorită diametrului îngust al tuburilor cilindrice care constituie aparatul şi a presiunii, fenomenele de difuziune sînt foarte reduse. Introducerea de lichid în diacolator se face foarte încet, picătură cu picătură, viteza fiind astfel reglată încît să asigure extracţia şi să împiedice amestecarea straturilor de solvent. La diacolare interesează aşadar viteza cu care solventul traversează produsul vegetal.

Ca exemplu, se poate arăta că 100 g rădăcină de valeriană diacolată cu o viteză de introducere a lichidului de 1 picătură/min. necesită pentru extracţie 78—80 g dizolvant, iar cu 3 picături/min. ceva mai mult de 100 g.

Evacolarea şi mulcolarea

Evacolarea este o modificare a procedeului de extracţie prin diacolare, propusă de E. Kessler (123), care constă în folosirea unui singur tub lung cu diametrul mai mare (evacolator), iar circulaţia solventului este uşurată prin aspirarea cu ajutorul unei trompe de vid (fig. 21). Cînd evacolatoarele sînt aşezate în serie de pînă la 12 tuburi, aparatul se numeşte mulcolator (fig. 22) iar operaţia *mulcolare*.

La evacolare şi mulcolare solventul circulă de sus în jos. Datorită modului de cuplare în derivaţie a evacolatoarelor, la mulcolare solventul circulă deodată în toate evacolatoarele, ceea ce reduce considerabil durata operaţiei.

Avantajele acestui procedeu constau din faptul că spre deosebire de diacolare, lungimea stratului de produs vegetal este mult redusă, astfel încît circulaţia solventului nu este aşa de anevoioasă, iar cuplarea în derivaţie face ca operaţia să se producă în acelaşi timp, indiferent de cantitatea de produs vegetal supusă extracţiei.

Folosirea presiunii reduse prezintă însă unele dezavantaje în sensul că acest procedeu nu se pretează la extracţia produselor vegetale cu principii active volatile, iar în cursul operaţiei survin pierderi de alcool.

Extracţia prin sistemul montejus

În aparatele obişnuite percolarea necesită o cantitate relativ mare de solvent. La prepararea tincturilor, cantitatea de solvent este aceea a tincturii obţinute la prepararea extractelor, însă solventul folosit trebuie evaporat şi recuperat. Pentru a evita acest inconvenient se recurge la aparate de extracţie care lucrează automat şi continuu şi folosesc cantităţi mici de solvent. Aceste aparate lucrează pe principiul aparatului Soxhlet în sensul că ele realizează în continuu distilarea solventului

Scanned with OKEN Scanner

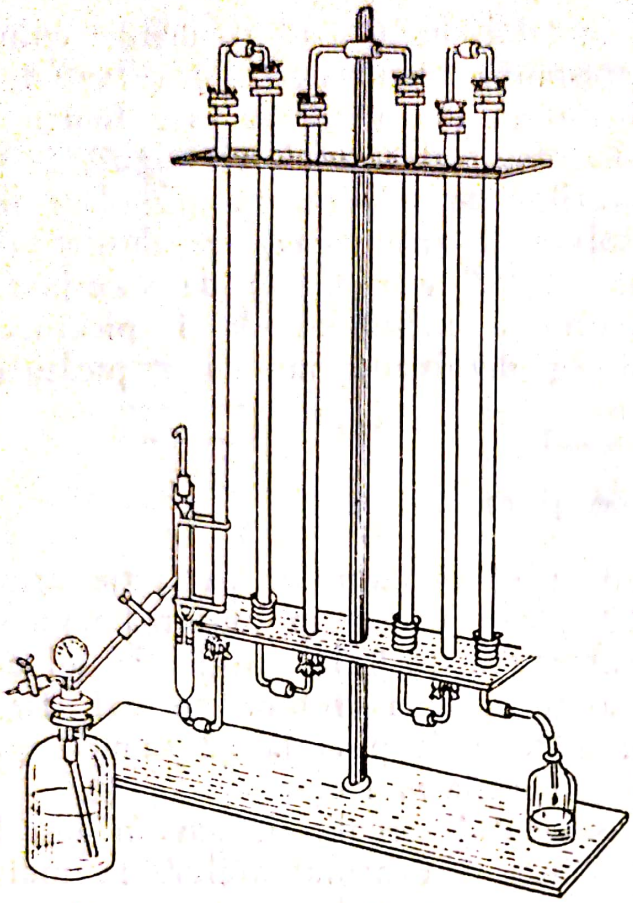


Fig. 20. Diacolator.

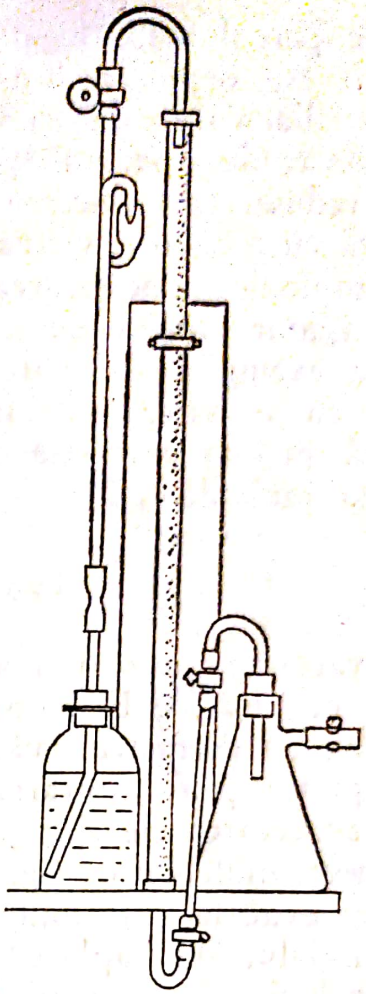


Fig. 21. Evacolator.

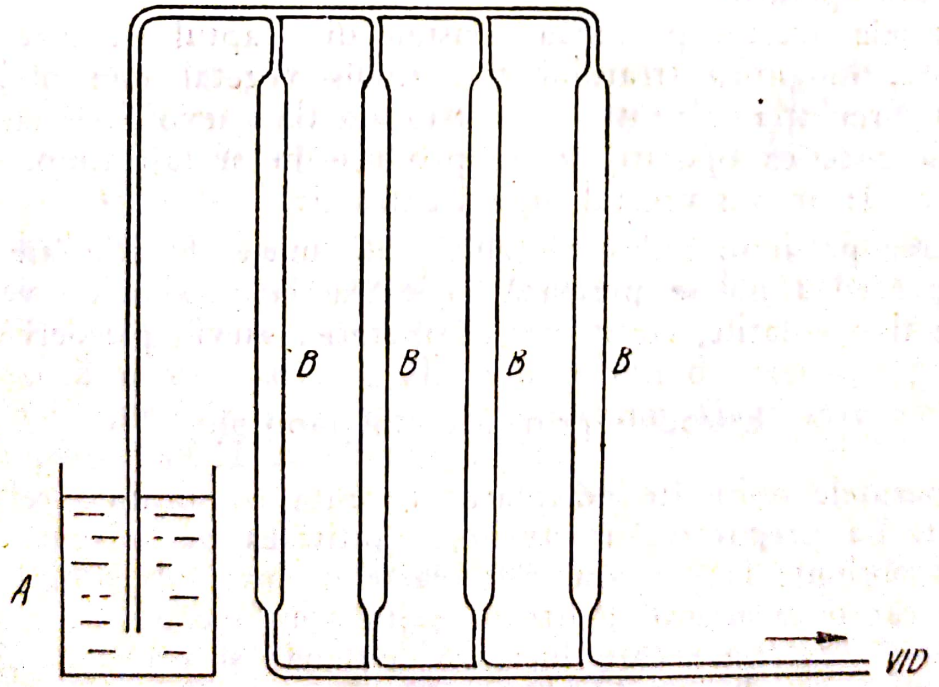


Fig. 22. Mulcolator.

A — recipient cu solvent; *B* — baterie de evacolatoare.

care intră automat în circuit. În astfel de aparate nu se pot extrage decît produse vegetale care conţin substanţe termostabile şi nu se pot folosi pentru extracţie decît solvenţi unitari care la distilare nu separă, de exemplu, alcool sau eter. Amestecuri de apă-alcool sau alcool-eter nu pot fi folosite.

Prepararea tincturilor

După FR IX tincturile sînt preparate farmaceutice lichide obţinute prin extracţia produselor vegetale cu o cantitate de zece ori mai mare de solvent pentru tincturile preparate din produse vegetale care conţin substanţe foarte active şi de cinci ori mai mare pentru tincturile preparate din celelalte produse.

În cadrul tincturilor, FR prevede şi soluţiile obţinute prin dizolvarea extractelor uscate corespunzătoare, precum şi a unor produse vegetale, cum este cazul tincturii de balsam de tolu.

În ce priveşte solventul, majoritatea tincturilor sînt prelucrate cu alcool de diferite concentraţii; există însă şi tincturi acetonice, eterice sau vinoase. Un tip aparte de tinctură îl reprezintă tincturile apoase (tinctura de malat de fier).

Procedeele oficiale de preparare a tincturilor sînt conform farmacopeei: macerarea, macerarea repetată şi percolarea.

Preparare. Produsele vegetale se mărunţesc la gradul indicat în fiecare monografie. Ca lichid extractiv se foloseşte de obicei alcool diluat, în unele cazuri acidulat. În cazuri speciale se pot folosi şi alţi solvenţi indicaţi în monografia respectivă.

Extracţia produselor vegetale se face prin macerare, macerare repetată şi percolare. Cînd se foloseşte o altă metodă, tincturile obţinute trebuie să corespundă condiţiilor de calitate prevăzute în monografiile respective.

Trebuie remarcat faptul că FR prevede posibilitatea preparării la nevoie a tincturilor prin dizolvarea extractelor şi o aplică oficial la prepararea tincturii de opiu şi de nucă vomică.

Acestui procedeu i se pot face următoarele obiecţii legate de diferenţele dintre tincturi şi extracte:

— epuizarea produsului vegetal, deşi se face cu alcool de aceeaşi concentraţie, produsele finite au un grad alcoolic diferit, mult mai scăzut la extractele fluide decît la tincturi. Acest fapt conduce implicit la o diferenţă şi în compoziţia complexă a acestor produse;

— operaţia de concentrare la care sînt supuse porţiunile de percolat, în vederea realizării de extracte fluide, moi sau uscate, acţionează prin căldură şi prin influenţa altor factori asupra complexului de sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanţe extrase, producînd modificări care nu au loc în tincturi. O urmare a acestor modificări este solubilitatea scăzută a extractelor uscate în solventul folosit la extracţie.

Din aceste motive între tincturile obţinute prin extracţie şi cele obţinute prin dizolvarea extractelor apar unele diferenţe, soluţiile de extracte prezentînd un reziduu la evaporare mai mare decît al tincturilor corespunzătoare şi o conservare mai limitată.

Din acest motiv FR precizează că folosirea soluţiilor de extracte în locul tincturilor să se facă numai la nevoie şi numai pentru tincturile cu stabilitate redusă.

La acest mod de lucru nu se recurge decît în cazurile extractelor care au componente active bine definite şi dozabile, astfel fiind preferate tincturile obţinute prin extracţie.

În privinţa nomenclaturii, denumirea de tinctură este folosită atît pentru soluţiile extractive hidroalcoolice, cît şi pentru soluţii de rezine, balsamuri etc., deoarece aceste substanţe complexe provin tot din produsele vegetale.

Spre diferenţă de FR VII care prevedea prepararea tincturilor în volume, deşi alcoolul diluat se prepara în greutate, FR VIII şi FR IX prevăd ca tincturile, ca şi extractele fluide, să se prepare la greutate, deoarece ele sînt prescrise în greutate. Prin aceasta se evită unele dificultăţi tehnice, ca şi unele erori inerente măsurării în volume.

În tabelul 9 sînt indicate tincturile prevăzute în FR, concentraţia alcoolului folosit la preparare, metoda de extracţie sau preparare şi raportul drog: solvent.

TABELUL 9

Denumirea tincturii	*Raport drog : solvent*	*Concentraţia alcoolică*	*Moloda de preparare*
Tinctura anticholerina	—	—	amestecarea componentelor
Tinctura opii	—	70c	dizolvarea extractului
Tinctura strychni	—	70c	dizolvarea extractului
Tinctura balsami tolutani	1 : 5	95c	dizolvarea balsamului
Tinctura aurantiorum	1 : 5	70c	macerare
Tinctura rhei	1 : 5	70c	macerare
Tinctura valeriana aetherea	1 : 5	spirt de eter	macerare
Tinctura aconiti	1 : 10	70c	percolare
Tinctura belladonnae	1 : 10	70c	percolare
Tinctura chinae	1 : 5	70c	percolare
Tinctura colae	1 : 5	70c	percolare

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9 (continuare)

Denumirea tincturii	Raport drog: solvent	Concentrația alcoolică	Metoda de preparare
Tinctura digitalis	1 : 10	70c	percolare
Tinctura eucalipti	1 : 5	70c	percolare
Tinctura gentianae	1 : 5	70c	percolare
Tinctura ipecacuanhae	1 : 10	70c	percolare
Tinctura primulae	1 : 5	70c	percolare
Tinctura saponariae	1 : 5	70c	percolare
Tinctura valerianae	1 : 5	70c	percolare

Prepararea extractelor

După FR extractele sînt preparate farmaceutice obținute prin concentrarea soluțiilor extractive pînă la concentrația sau consistența indicată.

După consistență extractele pot fi: extracte fluide care se prezintă sub formă lichidă; extracte moi de consistență vîscoasă cu cel mult 20% umiditate; extracte uscate sub formă pulverulentă, cu cel mult 5% umiditate.

Inițial se prepară o soluție extractivă prin procedeele menționate anterior, folosind diferiți dizolvanți, în principal alcool de 70c. Concentrația alcoolică se stabilește experimental atît în scopul obținerii unor randamente optime, cît și în scopul obținerii unor preparate stabile îndeosebi în cazul extractelor fluide.

În unele cazuri soluția hidroalcoolică se acidulează. Prin acidulare se urmăresc aceleași scopuri ca acelea arătate anterior la prepararea tincturilor.

FR face următoarele precizări: la prepararea extractelor fluide prin percolare se culege separat o primă fracțiune de 80 p. fluid. Percolatele ulterioare se concentrează sub presiune redusă, la o temperatură care să nu depășească 50° pînă la îndepărtarea dizolvantului; reziduul se dizolvă în prima fracțiune. Pe o probă se determină concentrația în principii active și, dacă este necesar, extractul fluid se aduce cu același dizolvant la titrul prescris.

Prima fracțiune de 80 de părți este cea mai concentrată și nu se supune concentrației ulterioare care, datorită căldurii și oxigenului din aer, poate conduce la alterarea parțială a unor principii active. Restul percolatelor se concentrează pînă se obține o masă vîscoasă, cînd dizolvantul este îndepărtat aproape în totalitate. Acest reziduu se solubilizează sau se suspendă în primele părți de perclorat, apoi se completează cu dizolvantul folosit la extracție. Se agită bine, se lasă apoi în repaus

Scanned with OKEN Scanner

pentru sedimentarea părţilor insolubile şi în supernatant se dozează principiile active conform prevederilor monografiei. La nevoie se completează cu solvent pînă ce produsul finit are concentraţia prescrisă. Pentru extractele fluide la care farmacopeea nu prevede dozarea principiilor active completarea cu solvent se face pînă la 100 părţi pentru 100 g produs vegetal luat în lucru.

Pentru extractele fluide, farmacopeea recomandă să se păstreze la rece cel puţin şase zile, apoi să se filtreze. Această recomandare are de scop ca temperatura scăzută de 0—6° să favorizeze depunerea substanţelor balast în cea mai mare parte şi preparatele să se livreze limpezi, evitîndu-se formarea de depozite abundente prin păstrare în farmacii.

Prin păstrare, formarea unor sedimente nu se poate evita, fiind cauzate în special de unele substanţe coloidale care îmbătrînesc şi floculează cu timpul. Din acest motiv FR recomandă ca în asemenea situaţii să nu se agite extractul şi să se folosească extractul limpede, decantat.

Extractele fluide au o durată de valabilitate limitată, de aceea FR prevede la unele extracte reanalizarea după 1 sau 2 ani, în care caz dacă sînt corespunzătoare se mai pot folosi încă 6 luni, respectiv un an.

Prepararea unor extracte fluide conform FR se face prin dizolvarea extractului uscat (extractul fluid de China, extractul fluid de corn al secarei, extractul fluid de frangula).

Prepararea extractelor fluide din extracte uscate este desigur mai puţin economicoasă. Acest procedeu este însă oficializat datorită duratei de valabilitate reduse a unor extracte fluide şi a posibilităţii preparării lor în farmacii, în raport cu necesităţile.

La concentrarea soluţiilor extractive, un factor cu o deosebită importanţă economică şi calitativă este viteza de evaporare. Viteza de evaporare (cantitatea de lichid evaporată în unitatea de timp) este exprimată prin următoarea relaţie (Dalton):

$$V = kS\,(F - f)\frac{760}{P}$$

în care:

V = viteza de evaporare în g/minut;
S = suprafaţa de evaporare;
F = tensiunea vaporilor saturaţi la temperatura la care se află suprafaţa lichidului;
f = tensiunea vaporilor care se află în atmosferă deasupra lichidului;
P = presiunea atmosferică deasupra lichidului;
k = o constantă care depinde de natura lichidului şi condiţiile experimentale.

Scanned with OKEN Scanner

Dizolvanţii obişnuiţi trec sub formă de vapori atît la temperatura lor de fierbere, cît şi la temperaturi mult mai joase. Temperatura sau punctul de fierbere al unui lichid este în funcţie de presiunea care se exercită asupra lui. Aceasta se compune din presiunea care există la suprafaţa lichidului (în vase deschise presiunea atmosferică), şi presiunea coloanei de lichid. O coloană de lichid de 2 m, corespunzînd la 0,2 atmosfere ridică punctul de fierbere al apei de la 100° la 105°. Pentru a scădea punctul de fierbere la normal, trebuie să se lucreze cu lichidul în straturi subţiri, regulă care se aplică de obicei la evaporările rapide mai ales în vid. Punctul de fierbere al lichidului creşte şi cu conţinutul în substanţe dizolvate, respectiv cu concentraţia. Lichidele volatile degajă însă vapori şi sub temperatura lor de fierbere, datorită tensiunii de vapori. Aşa de exemplu, apa la 40° are o tensiune de vapori de 0,072 atmosfere, indiferent de presiunea atmosferică, degajînd vapori pînă cînd această tensiune este atinsă în atmosferă, respectiv pînă cînd aerul din jur este saturat. Dacă aerul este continuu schimbat cu aer poraspăt, se pot evapora mereu noi cantităţi de apă. Cu fiecare metru cub de aer proaspăt se pot îndepărta cantităţi de apă corespunzătoare vaporilor de apă la tensiunea caracteristică temperaturii la care lucrează.

În tabelul 10 sînt prezentate date privind relaţia între temperatură şi gradul de saturare al aerului cu vapori de apă.

TABELUL 10

Temperatura	*Greutatea a 1 m³ aer uscat în kg*	*Tensiunea de vapori de apă în mm Hg*	*Greutatea a 1 m³ vapori de apă conţinuţi în 1 m³ aer, în g*	*Pentru a evapora 1 kg apă sînt necesari m³ aer saturaţi la 10°*	*Greutatea a 1 m³ aer umed saturat cu vapori de apă la 760 mmHg în kg*
0°	1,293	4,600	4,87	—	1,291
10	1,248	9,165	9,37	—	1,242
20	1,205	17,391	17,18	128,—	1,194
30	1,165	31,548	30,13	48,1	1,147
40	1,128	54,906	50,77	24,1	1,098
50	1,095	91,980	82,40	14,0	1,043
60	1,060	184,786	129,30	8,4	0,982
70	1,029	233,080	196,60	5,3	0,911
80	1,000	354,600	290,70	3,5	0,826
90	0,973	525,400	418,80	2,4	0,724
100	0,947	760,000	589,60	—	0,589

Cantitatea de vapori de apă pe care aerul o poate deplasa este dependentă de umiditatea lui iniţială (a_1) şi de cantitatea pe care o poate antrena la temperatura la care părăseşte aparatul (a_2). Ea se

Scanned with OKEN Scanner

poate calcula în funcţie de datele din tabel. Un exemplu de calcul simplu care nu ţine seama şi de alţi factori este dat mai jos: dacă se presupune că aerul intră în aparatul de evaporat, saturat cu vapori la 10° şi iese din aparat saturat la 40°, cantitatea de apă pe m^3 (a_3) va fi:

$$a_3 = a_2 - a_1 = 50{,}77 - 9{,}37 = 41{,}40 \text{ g}$$

Pentru 1 000 g apă, spre a se evapora în condiţiile din exemplu, sînt necesari:

$$\frac{1\,000}{41{,}40} = 24{,}1 \text{ m}^3 \text{ aer}$$

Din valorile numerice figurate în tabel se vede că, cu cît temperatura este mai ridicată, cu atît cantitatea de aer necesară evaporării şi deplasării vaporilor formaţi este mai mică, pentru ca la 100° să nu mai fie nevoie de aer, apa fierbînd, tensiunea ei de vapori (760 mm mercur) fiind egală cu presiunea atmosferică, aerul este deplasat de vapori. Din aparatele de evaporat sau uscat, aerul nu părăseşte instalaţia complet saturat cu vapori, saturarea lui fiind dependentă de viteza cu care circulă, precum şi de viteza cu care umiditatea este cedată de amestecurile moi sau chiar solide. Dacă în exemplul de mai sus aerul este numai pe jumătate saturat cu vapori de apă, cantitatea de vapori de apă fiind mai mică, aceea de aer necesară uscării va fi mai mare:

$$a_3 = \frac{a_2}{2} - a_1 = \frac{50{,}77}{2} - 9{,}37 = 16{,}01 \text{ m}^3,$$

iar pentru 1000 g apă, în loc de 24,1 m^3 aer vor fi necesari:

$$\frac{1\,000}{16{,}01} = 62{,}5 \text{ m}^3 \text{ aer.}$$

Aceasta înseamnă că evaporarea la presiune normală va necesita fie un timp îndelungat, fie o temperatură ridicată pentru a ajunge la concentrarea sau uscarea preparatelor.

Pentru a evita aceste inconveniente se recurge, în general, la concentrarea soluţiilor extractive sub presiune redusă.

Din tabelul 10 se vede că vaporizarea apei se face la orice temperatură, însă în funcţie de temperatură are loc mai repede sau mai încet. La o temperatură dată tensiunea parţială maximă a vaporilor este egală cu tensiunea maximă care are loc în vid la aceeaşi temperatură. În momentul cînd tensiunea de vapori a lichidului a atins o valoare egală cu presiunea care se exercită asupra lui, începe fierberea.

În funcţie de presiunea exercitată asupra lichidului, creşte sau scade şi punctul lui de fierbere. De exemplu, după datele din tabelul anterior (expuse în coloana a III-a), la o presiune de 31,6 mm Hg,

Scanned with OKEN Scanner

apa va fierbe la 30°; la o presiune de 92 mm Hg, la 50°. Alcoolul cu punct de fierbere 78,4° la o presiune de aproximativ 133,6 mm Hg va fierbe la 40°; la o presiune de 44,1 mm Hg, la 20°.

Tabele cu date asupra punctului de fierbere al unor solvenţi la presiuni scăzute sînt prezentate în tratatele de specialitate. Informativ cîteva date pentru unii solveniţi, folosiţi curent în legătură cu soluţiile extractive, sînt expuse în tabelul 11.

TABELUL 11

Solvent	*P.f. la 760 mm Hg, în grade*	*Presiunea în mm Hg şi temperatura de fierbere:*						
		10°	*20°*	*30°*	*40°*	*50°*	*60°*	*70°*
Acid acetic	118,5	6,4	11,7	20,6	34,7	56,5	89,0	136,0
Acetonă	56,3	—	180	281	420	621	—	—
Alcool	78,4	28,3	44,1	78,1	133,6	220	351	541
Alcool metilic	67	54,2	95,0	159,5	260,0	408	625	—
Benzen	80,3	45,4	74,7	118,2	181,1	269	389	547
Cloroform	61,2	100	160	249	369	535	755	—
Eter	35	289	437	641	—	—	—	—

Comentarul Helv V prezintă un grafic cu curbele tensiunii de vapori pentru apă, alcool, acetonă şi eter stabilite la temperaturi între 0° şi temperatura de fierbere, la 760 mm presiune, precum şi la presiuni scăzute (fig. 23).

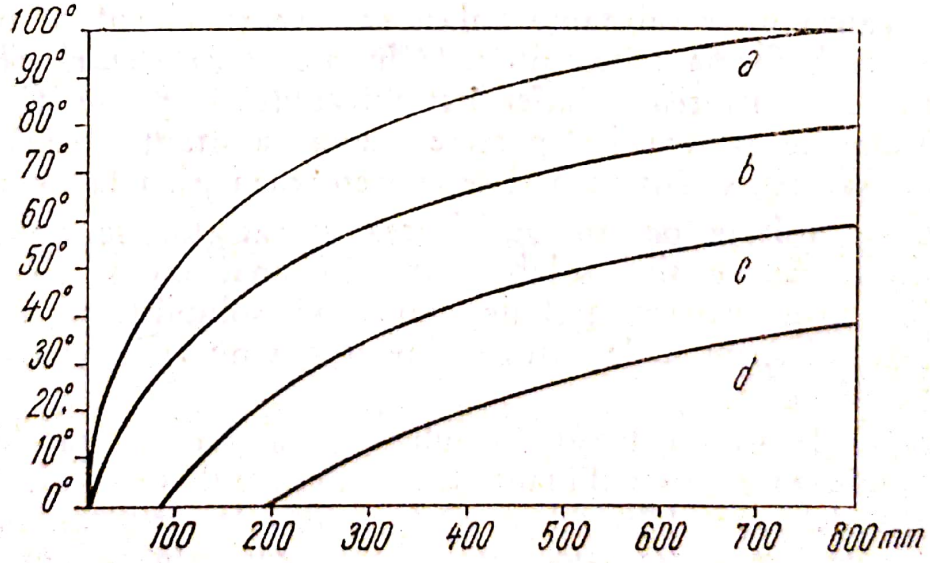


Fig. 23. Grafic cu curbele tensiunii de vapori.
a — pentru apă; *b* — pentru alcool; *c* — pentru acetonă; *d* — pentru eter.

Concentrarea soluţiilor extractive în vid prezintă avantajul că substanţele termolabile nu sînt alterate sau are loc numai o inactivare redusă faţă de inactivarea la temperatura de fierbere a solventului. În

Scanned with OKEN Scanner

același timp la presiune redusă, acțiunea oxigenului atmosferic este și ea redusă la minimum, astfel încît procesele de oxidare sînt evitate în mare măsură.

Extractele moi se obțin prin concentrarea soluțiilor extractive pînă la obținerea unei mase vîscoase care conține cel mult 20% apă. Aceste extracte au o durată de valabilitate redusă, sînt expuse contaminării, în special cu fungi, și dificile la manipulare. Pe de altă parte prin păstrare pierd din apa pe care o conțin și se concentrează neputîndu-se asigura preparate standardizate. De aceea a scăzut din importanța pe care o aveau altădată și tendința este să fie înlocuite cu extracte uscate. Dacă soluția extractivă se prepară cu un solvent hidroalcoolic, se concentrează, apoi se amestecă cu apă, se agită, se lasă în repaus mai multe zile, cînd se depun ceara, clorofila și alte substanțe insolubile în apă, se filtrează și soluția se concentrează pînă la extract uscat. Dacă extracția se face cu apă, soluția obținută se concentrează pînă la un anumit volum, apoi se amestecă cu un volum egal de alcool cînd precipită substanțele insolubile în acest solvent. După repausul necesar sedimentării substanțelor balast se filtrează și soluția se concentrează pînă la extract uscat.

Extractele uscate se obțin prin evaporarea solventului sub presiune redusă, apoi uscarea reziduului în etuve cu vid care nu depășesc 50°. Prin concentrarea soluției extractive urmată de uscarea în etuve la presiunea redusă, nu se pot obține totdeauna produse pulverulente, din cauza unor substanțe balast ca: ceruri, clorofilă, oleorezine, grăsimi, de aceea farmacopeea prevede în asemenea cazuri că reziduul obținut prin concentrarea soluției extractive (care poate fi supus la diferite tratamente pentru îndepărtarea unor substanțe balast, amidonuri, pectine, săruri), se filtrează și se concentrează pînă la extract uscat.

Procedeele arătate pentru purificarea extractelor se aplică numai cînd principiile active sînt solubile atît în apă, cît și în amestecul hidroalcoolic. Prin urmare, trebuie cunoscută solubilitatea principiilor active pe care urmărim să le extragem pentru a nu fi îndepărtate odată cu substanța balast.

La extractele uscate titrul în substanțe active se stabilește după dozare prin adăugarea unui diluant, fie în extractul uscat, fie în soluția filtrată după defecare. Ultimul procedeu duce la rezultate mai bune, atît prin omogenizarea mai avansată, cît și prin calitățile îmbunătățite ale extractului, care este mai puțin higroscopic. Calculul cantității de diluant necesară preparării unui extract cu un anumit titru în componente active este dat de farmacopei. FR VII indică formula:

$$X = \frac{97A}{a} - T$$

Scanned with OKEN Scanner

în timp ce ÖAB prevede formula:

$$X = \frac{95A}{a} - T$$

în care:

T = reziduul uscat al extractului nediluat, în g;
A = cantitatea de substanţe active, în g, în extractul nediluat;
a = titrul în substanţe active, la %, care trebuie să se afle în extract;
X = cantitatea de diluant, în g, care trebuie adăugată.

Diferenţa între formule se datoreşte umidităţii pe care farmacopeele o admit la extractele uscate. Întrucît FR IX prevede umiditatea de 5% urmează a se aplica formula înscrisă în ÖAB.

Pentru diluare se foloseşte, după caz, dextrină, lactoză, zaharoză, manitol, sorbitol, fosfat de sodiu etc. Uneori se recomandă folosirea de amidon, oxid de magneziu, fosfat tricalcic sau chiar pulbere de drog epuizat, uscat şi pulverizat fin. Aceste ultime substanţe duc însă la preparate care deşi sînt mai puţin higroscopice, nu sînt solubile în apă şi nu sînt admise de FR.

Pentru diluare se pretează mai bine lactoza şi dextrina.

Higroscopicitatea extractelor este mai redusă dacă acestea se prelucrează sub formă granulată (cînd au o suprafaţă mult mai mică decît sub formă de pulbere). Ea depinde parţial şi de solventul cu care s-a făcut extracţia.

Puţin higroscopice sînt extractele uscate de opiu, de ipeca şi de China; foarte higroscopice sînt cele de beladonă, de coca, de hidrastis şi de nucă vomică.

Aparatura necesară preparării tincturilor şi extractelor

La obţinerea tincturilor şi a extractelor se folosesc aparate pentru prepararea soluţiei extractive, pentru concentrarea acesteia la consistenţă de extract moale şi pentru realizarea de extracte uscate.

Aparatele pentru prepararea soluţiei extractive se deosebesc după procedeul aplicat (macerare sau percolare). Pentru prepararea soluţiilor extractive alcoolice prin macerare se folosesc cuve smălţuite sau din metal inox prevăzute cu sisteme de agitare cu palete. În mic se poate folosi orice recipient care se închide bine şi permite scoaterea produsului vegetal pentru a fi stors.

Cînd se urmăreşte mărirea vitezei de extracţie, se folosesc extractoare centrifugale, extractoare presă cu şnec, turboextractoare şi vibroextractoare.

Scanned with OKEN Scanner

Extractorul centrifugal (fig. 24) este constituit dintr-o centrifugă cu tobă. În interiorul tobei se introduce amestecul drog-solvent şi se lasă la macerat timpul prevăzut, apoi se pune centrifuga în funcţiune, solventul trece prin produsul vegetal şi pereţii perforaţi ai tobei de

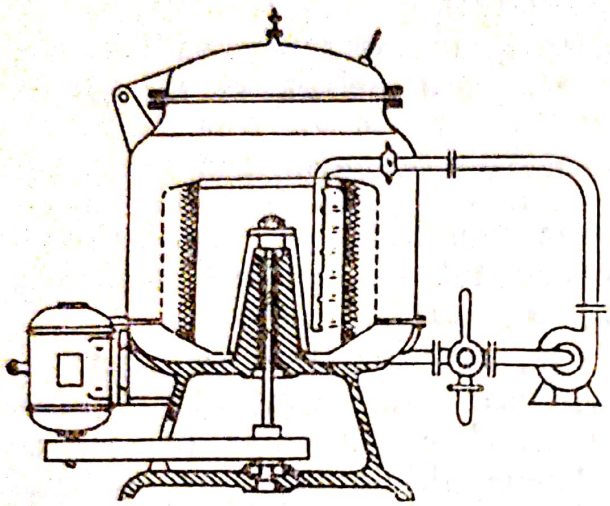


Fig. 24

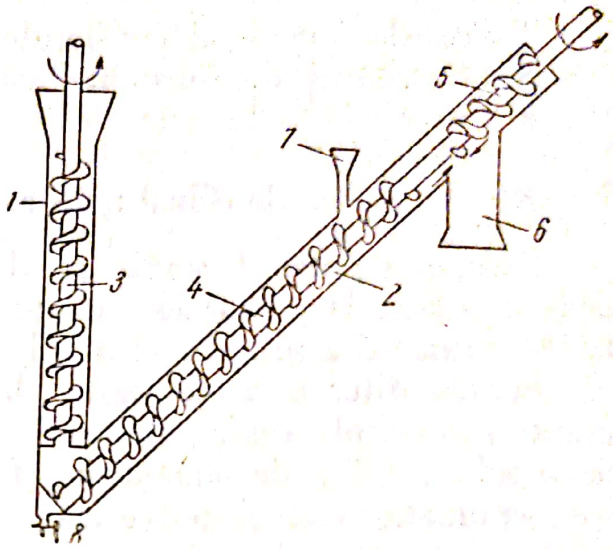


Fig. 25

Fig. 24. Extractor centrifugal.

Fig. 25. Extractor presă cu şnec.

1 — cilindru de alimentare cu produs vegetal; *2* — cilindru de presare a produsului vegetal; *3* — şnec transportor al produsului vegetal; *4* — şnec de preluare a produsului vegetal; *5* — şnec de soarcere a produsului vegetal; *6* — ieşirea produsului vegetal epuizat, *7* — intrare de solvent; *8* — ieşire de soluţie extractivă.

centrifugare şi se colectează sau se readuce în toba de centrifugare operaţia repetîndu-se.

Extractorul presă cu şnec (fig. 25) este constituit dintr-un cilindru închis, prevăzut cu dispozitive de alimentare pentru produsul vegetal şi solvent şi de evacuare a soluţiei extractive şi a drogului epuizat. În interiorul cilindrului este amplasat un şnec care prin rotirea într-un sens presează drogul separîndu-l de soluţia extractivă şi prin rotire în sens contrar afînează drogul şi absoarbe soluţia extractivă sau solvent nou. Aparatul funcţionează prin mişcări alternative, grăbind extracţia.

Turboextractorul (fig. 26) este constituit dintr-un recipient de metal cu pereţi dubli, prevăzut în interior cu un agitator de mare turaţie (6 000—12 000 t/min.) care în loc de palete este prevăzut cu 2—4 cuţite. Acestea sînt fixate pe axul agitatorului cu o înclinaţie care în timpul funcţionării aparatului produce turbulenţă şi asigură omogenitatea amestecului de produs vegetal — solvent.

Deşi operaţia de extracţie se efectuează la rece, amestecul drog-solvent se încălzeşte ca urmare a acţiunii mecanice, de aceea prin pereţii dubli ai aparatului circulă lichid de răcire. Amestecul drog-solvent aflat în recipientul aparatului este supus acţiunii de forfecare şi impact

Scanned with OKEN Scanner

al cuţitelor agitatorului o durată de timp dependentă de structura produsului vegetal (pentru scoarţe şi rădăcini 30 de minute).

Vibroextractorul (fig. 27) este constituit dintr-un recipient de metal inox sau din sticlă, în care se introduce amestecul drog-solvent. În partea

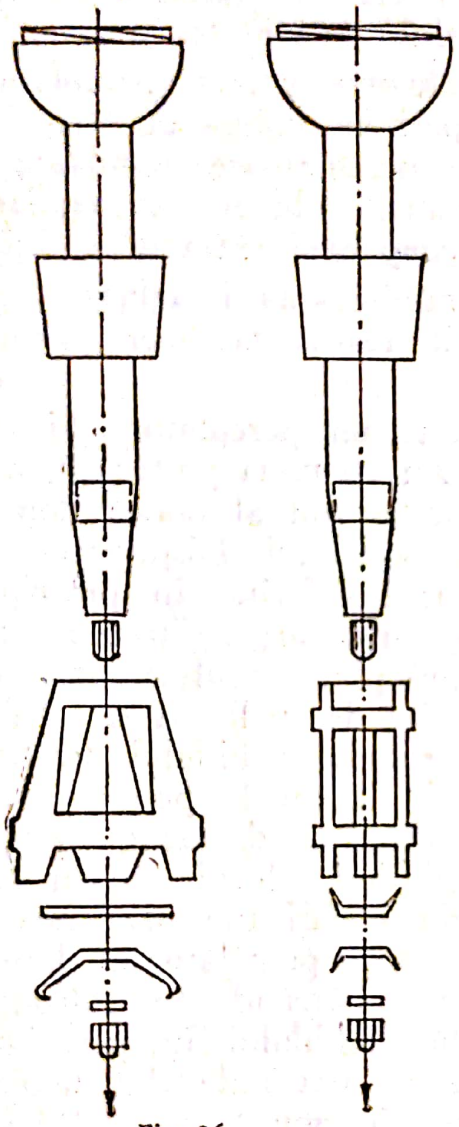


Fig. 26

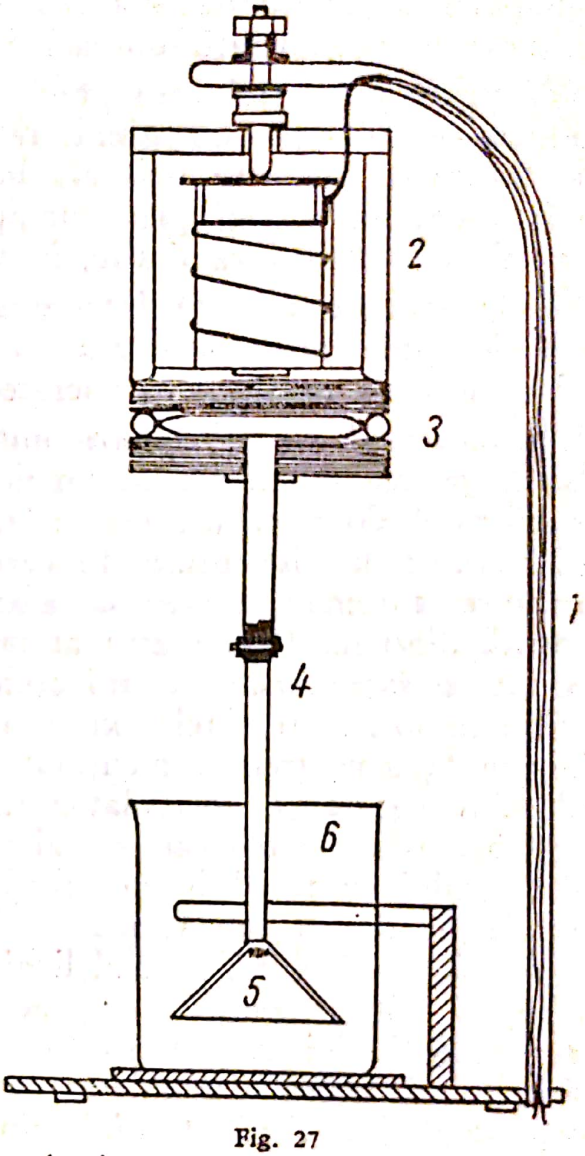


Fig. 27

Fig. 26. Turboextractor.
A — detalii privind corpul de agitare.

Fig. 27. Vibroextractor (schemă).
1 — suport; *2* — electromagnet; *3* — resorturi; *4* — tije; *5* — corp de vibrare conic; *6* — recipient cu amestec drog-solvent.

superioară a aparatului se află un dispozitiv care produce vibraţii electromagnetice cu o frecvenţă de 50 Hz. La acest dispozitiv se montează un ax prevăzut la partea inferioară cu un disc sau un con din metal inox cu perforaţii. Profilul discului şi al perforaţiilor produce în timpul funcţionării aparatului agitarea turbulentă a amestecului drog-solvent.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de agitarea amestecului, datorită vibraţiilor şi fenomenului de cavitaţie care au loc în masa amestecului drog-solvent, produsul vegetal este parţial dezmembrat şi extracţia accelerată. Deoarece în cursul funcţionării aparatului nu se produce căldură, acesta nu este prevăzut cu pereţi dubli. În aparatele mici în care se prelucrează 500 g soluţie extractivă, operaţia durează între 10 şi 20 de minute.

În cazul *extracţiei prin percolare se* foloseşte curent percolatorul tronconic de diferite dimensiuni, fără a depăşi un volum de 600—700 litri. Industria foloseşte obişnuit baterii de percolatoare asamblate în aşa fel încît să poată, prin manipularea unor robinete, să realizeze variantele de extracţie amintite, în vederea preparării extractelor fluide.

În scopul de a evita întreruperea extracţiei s-au imaginat dispozitive de alimentare automată care permit realizarea unei extracţii continui, fără supravegeherea operatorului.

Percolatorul cu alimentare automată este un percolator obişnuit, închis în partea superioară cu un dop prevăzut cu două perforaţii, prin care pătrund două tuburi de sticlă, care străbat un al doilea dop ce închide vasul de alimentare, în care se află solventul. Dispozitivul de alimentare automată poate să aibă construcţii diferite. În principiu, el constă dintr-un flacon astupat cu un dop prin care străbate un tub de sticlă cu extremitatea tăiată oblic. Flaconul plin cu solvent se aşază cu gîtul în jos, astfel încît extremitatea tubului de sticlă să se afle la înălţimea la care trebuie menţinut constant nivelul lichidului deasupra produsului vegetal în percolator (aproximativ 2 cm la percolatoarele mici; 4,5 cm la percolatoarele mai mari). Flaconul fiind aşezat deasupra percolatorului cu tubul în jos, lichidul curge fiind înlocuit cu aer care pătrunde în flacon sub formă de bule (prin acelaşi tub prin care se scurge şi lichidul). Cînd nivelul lichidului ajunge în percolator în dreptul tubului, îi astupă deschiderea, aerul nu mai pătrunde în flacon şi curgerea lichidului se opreşte. Cînd nivelul lichidului în percolator scade, lăsînd liberă deschiderea tubului, aerul pătrunde din nou în flacon, deplasînd lichidul, pînă cînd ajunge din nou la nivelul fixat.

O scurgere mai regulată se obţine cînd flaconul de alimentare automată este prevăzut cu două tuburi, dintre care unul scurt, prin care se scurge lichidul şi altul lung, care pătrunde pînă la fundul flaconului şi prin care pătrunde aerul, ambele avînd aceeaşi lungime a segmentului care iese din dop şi pătrunde în lichidul din percolator.

Pentru realizarea de extracte moi sau uscate, soluţia extractivă este evaporată şi concentrată şi, după caz, ulterior este supusă uscării. În principiu asemenea aparate sînt constituite dintr-un recipient de evaporare, un refrigerent pentru condensarea lichidului, un vas de recepţie şi o sursă de vid.

Scanned with OKEN Scanner

În fig. 28 este prezentat un aparat mic de laborator.

El se compune dintr-o capsulă din porţelan, cu marginea lăţită şi plană, peste care se adaptează perfect un clopot de sticlă care are două sau trei gîturi; prin unul pătrunde termometrul (tubul de alimentare sau capilarul de aer), iar al doilea este legat cu refrigerentul. Cînd există şi un al treilea gît, el poate fi prevăzut cu un robinet şi serveşte de spărgător de spumă, eventual pentru montarea unei pîlnii de alimentare.

La prepararea extractelor moi şi uscate se colectează fracţiuni de percolat şi evaporarea se începe cu ultima fracţiune pentru a nu se supune la o încălzire îndelungată întregul amestec de substanţe extrase, care se află în cantităţi mari în prima fracţiune extrasă.

Există şi evaporatoare care sînt prevăzute cu manometru indicator al presiunii din interiorul vasului şi cu încălzire electrică reglabilă, cum este aparatul prezentat în fig. 29.

Pentru concentrarea soluţiilor extractive, s-a propus şi o metodă de congelare, în sensul că soluţia extractivă se răceşte la temperaturi tot mai scăzute, separînd pe rînd gheaţa formată, de soluţia alcoolică care se concentrează treptat. Cînd soluţia alcoolică a devenit foarte concentrată, se evaporă în vid sub 30°. Această metodă evită practic total inactivările prin căldură, dar prezintă o manoperă destul de dificilă şi este legată de pierderi de aproximativ 10% substanţe care mai rămîn încorporate în gheaţă.

Evaporarea soluţiilor extractive se conduce numai pînă la o anumită concentrare, după care amestecul vîscos se trece într-o altă aparatură, unde are loc aşa-zisa uscare. Sub acest aspect uscarea poate fi considerată ca o continuare a procesului de evaporare.

Uscătoarele cu valţuri (cilindri), prin pulverizare în aer sau cu infraroşii, se aplică în general numai la obţinerea de extracte uscate. K. Kraus (466) propune o aparatură specială de extracţie a produselor vegetale. Uscarea soluţiilor extractive alcoolice se poate face în vid sau la presiune atmosferică.

În mic, uscarea se face în aparatura descrisă la evaporare sau în etuve de vid, care funcţionează pe acelaşi principiu, ca şi etuvele de vid industriale. Uscarea în etuvă trebuie astfel condusă încît să dureze aproximativ patru ore. Etuvele de uscare în vid prezintă inconvenientul că lucrează discontinuu, cu un randament relativ mic şi necesită multă manoperă.

Randamente mult mai mari dau uscătoarele cu valţuri. Aşa de exemplu o etuvă de uscare în vid cu aproximativ 70 m² suprafaţă de încălzire, usucă în patru ore circa 40 kg extract, deci aproximativ 240 kg în 24 de ore. Un uscător cu două valţuri cu o suprafaţă de încălzire de 5 m² usucă în 24 de ore 3 000—5 000 kg extract.

Scanned with OKEN Scanner

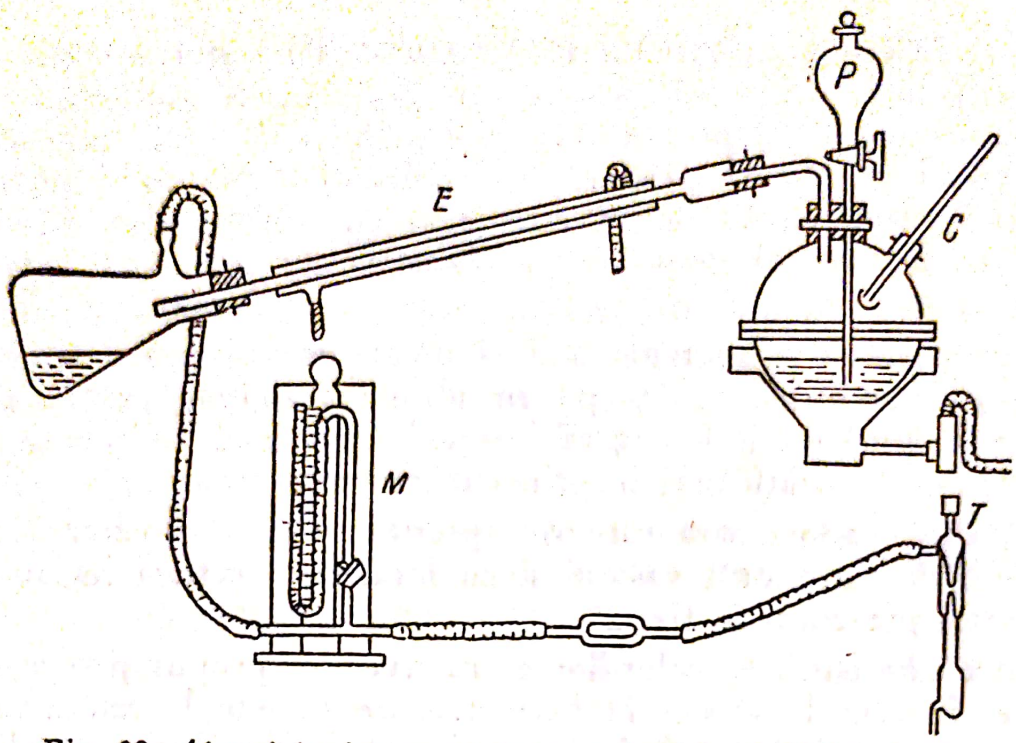


Fig. 28. Aparat pentru concentrarea extractelor în laborator.

P — recipient cu soluție extractivă; C — termometru; E — refrigerent rezistent la subpresiune; T — sursă de vid; M — manometru.

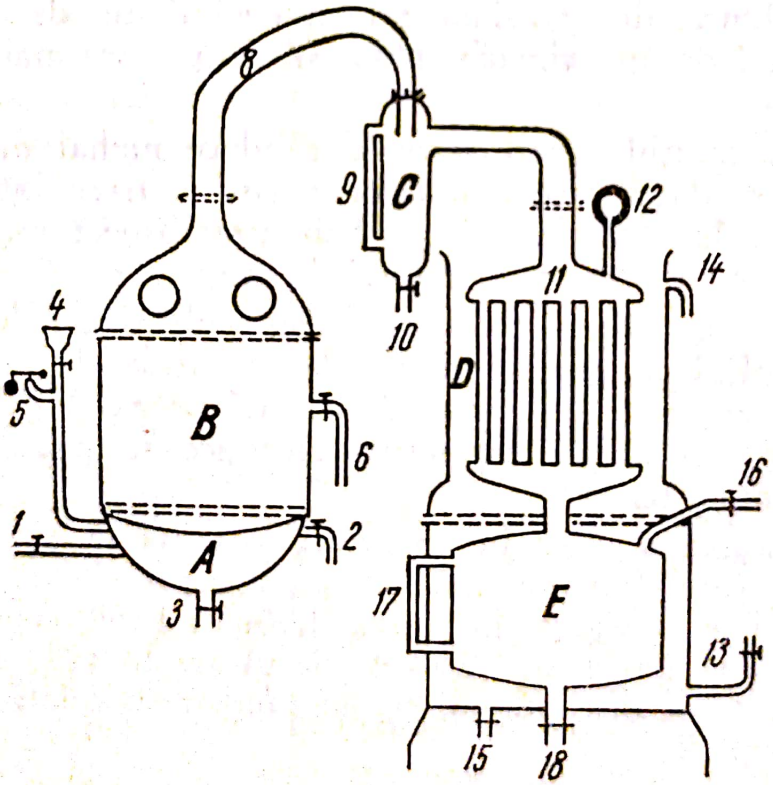


Fig. 29. Aparat pentru concentrarea extractelor în industrie.

***A* — manta de încălzire cu vapori de apă; *B* — cazan de concentrare cu soluția extractivă; *C* — spărgător de spumă; *D* — refrigerent; *E* — recipient de colectare a solventului recuperat; *1* — intrarea vaporilor: *2* — ieșirea vaporilor; *3*, *10*, *15* — orificii de evacuare; *4* — alimentare cu apă; *5* — supapă de siguranță; *6* — intrarea soluției extractive; *7* — ochi de pisică; *8* — tub de legătură; *9* — și *17* — nivel; *11* — tuburi de refrigerare; *12* — manometru; *13* — alimentare cu apă rece; *14* — prea plin; *16* — racord la vid; *18* — evacuarea solventului recuperat;**

Scanned with OKEN Scanner

În principiu, uscătoarele cu valţuri constau din unul sau două valţuri încălzite la interior, suprafaţa lor exterioară servind ca suprafaţă de încălzire prin contact. În interior valţurile sînt goale şi încălzite cu vapori de apă, gaze de ardere sau electric. Ele au o mişcare de turaţie înceată cînd suprafaţa lor vine în contact cu materialul de uscat. Acesta trebuie să fie destul de fluid pentru a forma pe suprafaţa de contact un strat subţire. Stratul format se usucă în timpul unei turaţii şi este răzuit de un cuţit.

Valţurile se mişcă cu 7—8 turaţii pe minut, astfel încît uscarea durează în medie 8 secunde. Timpul de uscare fiind proporţional cu grosimea stratului şi în funcţie de temperatură şi de vidul realizat, viteza de rotaţie se poate regla astfel, ca timpul de uscare să fie scurt şi să se evite supraîncălzirea. Uscarea făcîndu-se repede, substanţele

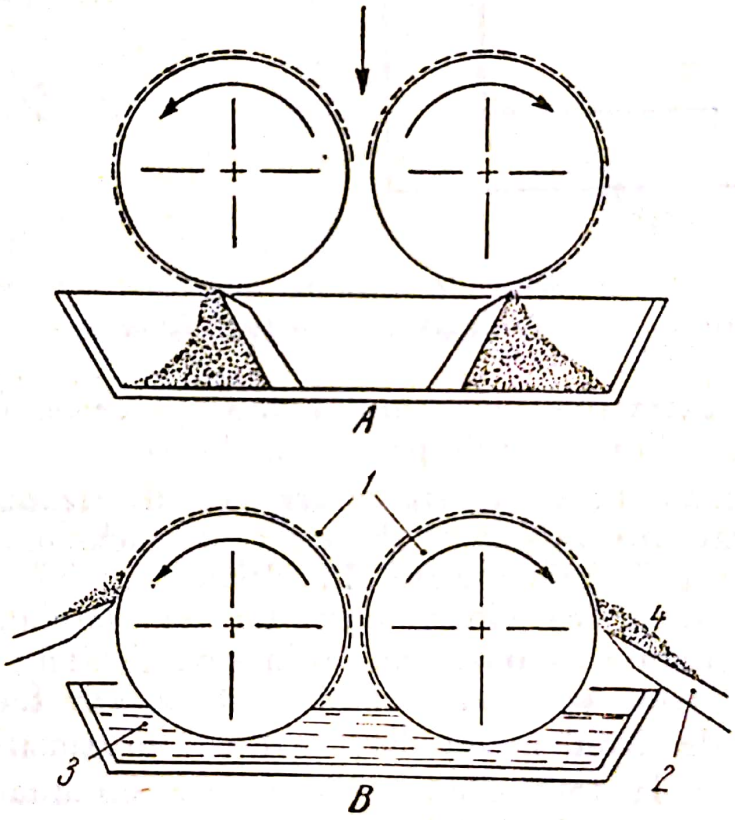


Fig. 30. Uscătoare cu valţuri.

A — uscător la care soluţia curge pe valţurile încălzite şi extractul uscat este colectat dedesubt; *B* — uscător la care valţurile sînt scufundate parţial în soluţie şi extractul uscat este colectat lateral; *1* — valţuri; *2* — cuţite răzuitoare; *3* — soluţia extractivă supusă uscării; *4* — extractul uscat.

active rezistă mai bine, deşi la o temperatură mai înaltă, decît dacă sînt menţinute (în soluţie) la o temperatură mai joasă, dar un timp mai îndelungat. În figura 30 este dat principiul de construcţie a uscătoarelor cu valţuri.

Scanned with OKEN Scanner

La substanţe foarte sensibile, chiar la temperaturi relativ joase, se aplică un procedeu modern de uscare *prin sublimare în vid sau liofilizare.* În principiu acest procedeu constă în evaporarea directă a umidităţii, solidificată prin răcire, fără a mai trece prin faţa lichidă (fig. 31).

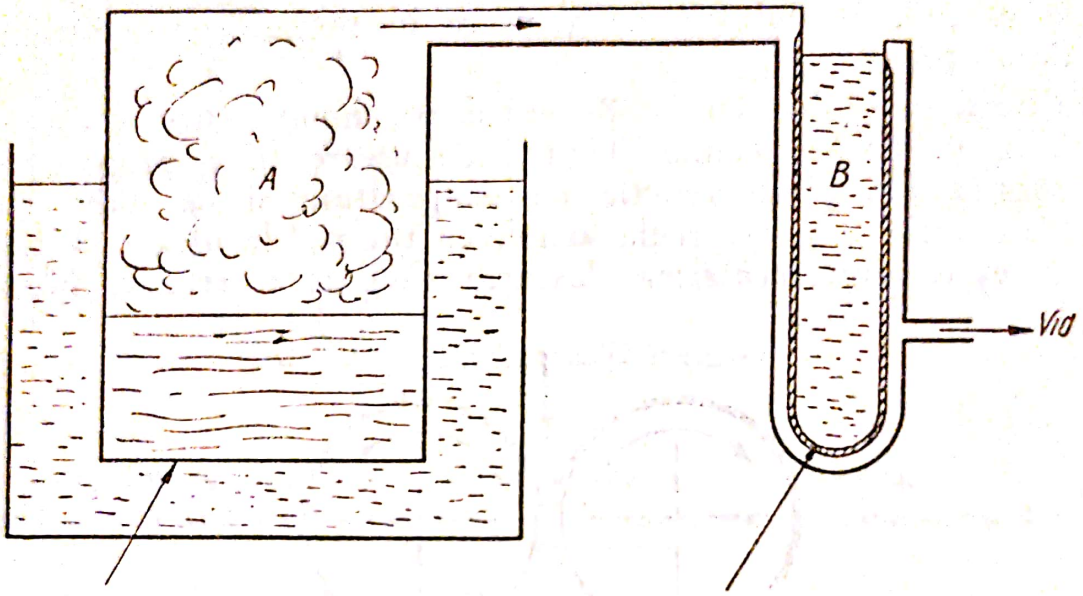


Fig. 31. Schema principiului liofilizării.
A — camera de vaporizare a solventului congelat; *B* — condensatorul vaporilor sub forma de gheaţă.

La soluţiile extractive nu se aplică acest procedeu fiind încă prea costisitor. El este aplicat la unele produse biologice.

Procedeele moderne de uscare recurg la pulverizarea fină a lichidului de evaporat într-un curent de are cald. Lichidul este pulverizat sub presiune sau prin centrifugare. În ultimul caz se folosesc discuri speciale, care se rotesc cu viteză mare. Ele au marginile îndoite înăuntru şi sînt prevăzute cu duze fine, prin care lichidul, datorită forţei centrifuge, este forţat să treacă, răspîndindu-se sub formă de ceaţă fină, particulele de lichid avînd diametrul de aproximativ 30 microni.

Aerul încălzit la 150° conduce la uscarea instantanee a particulelor. Acestea nu se pot încălzi la o temperatură prea înaltă, cît timp aerul nu se saturează cu vapori. Cum saturarea nu este completă, iar timpul de uscare este în medie de 1/40 secundă, temperatura la care se încălzeşte substanţa este în medie de 20°. Această evaporare a lichidului la o temperatură atît de joasă, se datoreşte faptului că prin trecerea particulelor lichide prin aerul cald, căldura necesară evaporării lichidului răceşte particulele solide. Schema unei astfel de instalaţii este dată în figura 32.

Scanned with OKEN Scanner

Acest procedeu numit obişnuit uscarea prin pulverizare sau prin atomizare este folosit în industria alimentară (pulberea de lapte, extractul de cafea etc.) şi este utilizat şi în industria farmaceutică (preparate opoterapice, disperte).

La această uscare lichidul extractiv se pierde. Soluţiile cu care se lucrează trebuie să fie destul de fluide pentru a putea fi pulverizate. Instalaţiile mari evaporă 500—1 500 l/oră. Instalaţiile mici avînd o mărime de 65/130/2 000 cm pot să evapore aproximativ 1 000 g apă/oră.

Spre deosebire de FR VII care prevedea prepararea extractelor fluide în volume, deşi alcoolul diluat se prepara şi se exprima în greutate (g/g), FR prevede ca extractele fluide să se prepare în greutate, deoarece ele sînt prescrise în greutate.

În tabelul 12 sînt indicate extractele prevăzute în FR IX, concentraţia alcoolului folosit la preparare, metoda de extracţie sau de preparare.

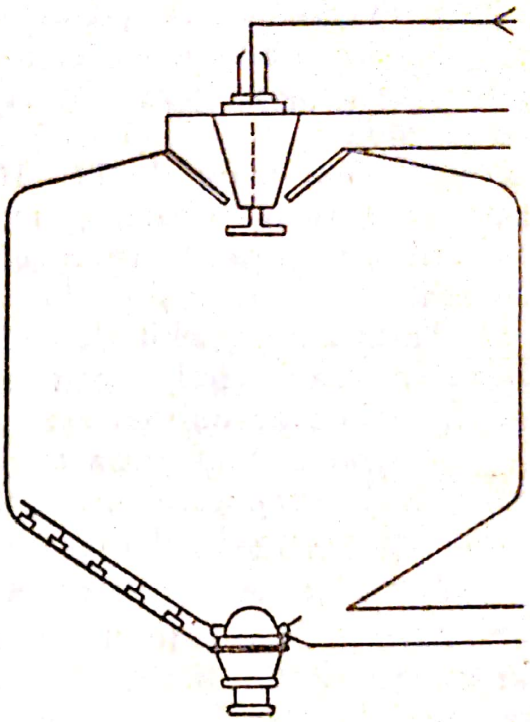


Fig. 32. Schema uscătorului prin atomizare.

TABELUL 12

Denumirea extractului	*Concentraţia alcoolică*	*Metoda de preparare*
Extractum Belladonnae siccum	70c	Percolare
Extractum Chinae fluidum	70c cu glicerol	Dizolvare
Extractum Chinae siccum	70c cu acid formic	Percolare
Extractum Crataegi fluidum	70c	Percolare
Extractum Hyoscyami siccum	70c	Percolare
Extractum Liquiritiae siccum	Apă alcalinizată	Percolare
Extractum Opii siccum	Apă acidulată	Macerare
Extractum Secalis cornuti fluidum	cca 30c	Dizolvare
Extractum Secalis cornuti siccum		Percolare
Extractum Strychni siccum	70c	Percolare
Extractum Valerianae spissum	70c	Percolare
Extractum Viburni fluidum	60c	Percolare

Scanned with OKEN Scanner

Alte tipuri de extracte

Alături de extractele obținute după procedeele clasice s-au făcut propuneri de a realiza și alte produse care să conțină „principiile active totale" extrase din drogul uscat sau proaspăt.

Disperte. Sînt extracte uscate în condiții deosebit de menajate prin pulverizare (atomizare). În acest mod solventul se evaporă în fracțiuni de secundă (1/60—1/80 sec.) fără ca substanța solidă să suporte o temperatură mai mare de 14—16°. În acest mod substanțele din soluțiile extractive își păstrează practic în întregime toate proprietățile fizice (solubilitate, aspect), chimice, terapeutice și se evită orice modificări datorite concentrării și căldurii (descompuneri, oxidări etc.).

Rezultate deosebit de interesante s-au obținut cu dispertul de digitală. În cazul cînd cantitatea de reziduu în soluțiile extractive este mică, înainte de pulverizare în soluție se dizolvă o cantitate de lactoză.

Abstracte. Sînt extracte uscate, sub formă de pulbere, preparate în condiții de evaporare menajată a soluției extractive în prezență de substanțe inerte, produsul final avînd titrul de 1 : 2.

Intracte. Sînt extracte obținute din droguri stabilizate.

Etrate. Sînt obținute prin extracția drogului cu dizolvanți diferiți în funcție de substanțele active de extras. Soluțiile extractive se evaporă separat și pulberile obținute, amestecate cu pulberi inerte, se prelucrează sub formă de granulate cu un titru de 1 : 10.

Dializate și izate. Sînt extracte alcoolice obținute din droguri proaspete sau sucuri vegetale purificate prin dializă și evaporate în condiții foarte menajate, obișnuit prin atomizare și aduse cu pulberi inerte la un titru de 1 : 1. Ultimele preparate au o conservare bună și sînt caracterizate mai ales printr-o acțiune completă și constantă, comparativ cu a drogului.

Extracte etalon. Sînt extracte obișnuite care, indiferent de modul lor de preparare sau de consistența lor sînt aduse la un titru stabilit în raport cu principiile active din drog.

În acest scop s-au propus două tipuri de extracte și anume din plante recent recoltate sau din droguri uscate.

Prepararea din plante recent recoltate se face în modul următor: drogul se mărunțește și imediat se presează foarte puternic. Reziduul se ia în două rînduri cu 20—25% alcool și se presează din nou. Sucul și soluțiile extractive unite se încălzesc pe baia de apă la 50—60°, se păstrează timp de 24 de ore la gheață, apoi se filtrează și se completează la titrul 1 : 1 față de produsul vegetal, cu alcool în cazul extractelor fluide, sau se usucă în vid și se diluează la același titru, cu o pulbere inertă, de obicei lactoză, în cazul extractelor uscate.

Scanned with OKEN Scanner

Extractele din produse vegetale uscate se prepară obişnuit prin percolare şi se aduc la acelaşi titru de 1 : 1.

Extractele etalon prezintă avantajul că în afara utilizării lor ca atare, pot fi folosite şi la prepararea altor forme farmaceutice riguros dozate. De exemplu, un extract etalon de beladonă cu 0,5% alcaloizi totali, diluat de 10 ori cu alcool diluat, dă tinctura cu 0,05% alcaloizi şi diluat de 100 de ori cu sirop simplu, dă siropul de beladonă cu 0,005% alcaloizi.

Conservarea soluţiilor extractive alcoolice

Pentru conservarea tincturilor şi extractelor FR IX dă indicaţii de păstrare în vase brune, de capacitate mică, bine închise, iar cele peste 250 g să se păstreze la loc răcoros; se mai prevede că tincturile şi extractele fluide se păstrează doi ani, după care se controlează şi dacă sînt corespunzătoare se mai pot folosi încă un an. Tincturile la care durata de valabilitate este un an (tinctura de beladona, de China, de digitala, de ipeca, de nuca vomica), se păstrează un an şi, dacă la data expirării sînt corespunzătoare, se mai pot folosi încă şase luni.

Pentru cazurile în care produsele au o conservare defectuoasă, farmacopeea recomandă prepararea în cantităţi mici (extractul fluid de corn al secarei).

Farmacopeea mai prevede, în cazul în care prin păstrare extractele fluide şi tincturile formează sedimente, să se elibereze lichidul decantat, cu condiţia ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

Problema conservării soluţiilor extractive alcoolice, cu toate cercetările făcute în acest domeniu, nu este încă pe deplin rezolvată, întrucît complexul de substanţe extrase este influenţat de o serie de factori externi şi interni care nu pot fi urmăriţi analitic în întregime.

Stabilitatea în timp a preparatelor depinde de modul de preparare (gradul de pulverizare a drogului, metoda de extracţie, concentraţia alcoolică etc.). În funcţie de modul de lucru, unele componente, cum ar fi substanţele coloidale, coloranţii şi substanţele care favorizează sau împiedică solubilizarea se extrag diferit. Acest lucru este explicabil dacă se ţine seama că dependent de gradul de pulverizare, unele componente care trec prin pereţii celulari în lichidul extractiv — mai selectiv prin difuziune şi osmoză — pot fi antrenate direct în lichid dacă pereţii celulari sînt distruşi. La fel, solubilizarea şi extracţia diferă în funcţie de concentraţia alcoolică.

Alt factor care contribuie la inactivarea soluţiilor extractive îl constituie de asemenea lumina, cînd survin modificări de culoare şi acti-

Scanned with OKEN Scanner

varea unor reacţii chimice de oxidoreducere, hidroliză, esterificări, eterificări etc.

După cum s-a mai amintit, soluţiile extractive conţin substanţe dizolvate într-un anumit echilibru de concentraţie şi solubilitate care poate fi deplasat de o serie de factori. Sedimentele care se formează în timp prin păstrare la rece, sînt datorite parţial saturării prin scăderea de temperatură şi parţial prin maturarea coloizilor. Agitarea şi păstrarea flacoanelor mai mari (rezervă) în farmacie timp de 48 de ore înainte de a umple flacoanele mai mici cu care se lucrează, nu duce la redizolvarea sedimentelor. Filtrarea tincturilor şi extractelor fluide în timpul conservării este contraindicată, întrucît pot surveni evaporări de solvent, iar pe de altă parte această „vînturare" favorizează contactul cu aerul şi posibilitatea de oxidare. Tincturile sau extractele fluide filtrate după un timp de conservare separă din nou sedimente (484). FR IX prevede să se folosească lichidul decantat.

Problema este şi mai complicată la extractele fluide care fiind soluţii mai concentrate sedimentează mai abundent, modificîndu-şi încontinuu compoziţia. Unele date din literatură se ridică net contra extractelor fluide, recomandînd pentru o manipulare uşoară prepararea la nevoie în cantităţi mici din extracte uscate. Unele extracte fluide nu pot fi înlocuite, deoarece chiar la evaporări menajate unele componente se pierd. Acesta este cazul extractelor din produsele vegetale care conţin uleiuri volatile.

Un alt aspect al conservării soluţiilor extractive îl constituie invadarea cu microorganisme (499).

În timp ce la soluţiile extractive apoase este permisă sau chiar indicată adăugarea de conservanţi (nipagin), la soluţiile extractive alcoolice această problemă nu s-a ridicat datorită tocmai conţinutului acestora în alcool. Totuşi unele extracte fluide cu un conţinut alcoolic redus permit dezvoltarea de mucegaiuri, aduse în extract de pe produsul vegetal.

Sub aspectul conservării, dintre toate preparatele, extractele moi sînt cele mai defectuoase. Acestea prezintă inconvenientul unui conţinut variabil de umiditate, sînt higroscopice putînd fixa umiditatea din aer şi pot fi invadate de mucegaiuri. Umiditatea lor favorizează reacţii care nu au loc în extractele uscate şi parţial nici în extractele fluide din cauza alcoolului. Din acest motiv FR prevede numai un singur extract moale (extractul de valeriană).

Scanned with OKEN Scanner

Controlul preparatelor obţinute prin extracţie

Soluţiile extractive conţin un complex de substanţe, unele cu o acţiune fiziologică netă, precum şi substanţe inactive. Acest sistem complex de substanţe se aseamănă uneori cu drogul, alteori diferă destul de mult. De cele mai multe ori prin extracţie cu anumiţi dizolvanţi, substanţele se extrag selectiv şi în soluţia extractivă se stabileşte un nou raport între componente. La soluţiile extractive mai concentrate, extracte fluide, moi sau uscate, acest echilibru este deplasat şi mai mult în avantajul unor anumite substanţe mai solubile şi mai stabile în condiţiile de lucru (defecări, evaporări, uscări etc.). Nici după preparare, în soluţiile extractive, echilibrul stabilit între componente nu rămîne neschimbat, deoarece intervine acţiunea diferiţilor factori externi, care, la conservare, antrenează noi modificări.

Mecanismul intim al tuturor acestor modificări, tocmai datorită complexităţii lui, nu a putut fi încă lămurit. Determinările chimice sau fizice pot stabili cu destulă precizie cantitatea unor componente, considerate active, iar în alte cazuri determinările biologice pot preciza activitatea preparatelor.

De altă parte, farmacopeele prevăd, în general, metode de preparare care sînt valabile numai pentru farmacie. Aceste metode nu pot fi transpuse întocmai la prelucrarea, în mare, în industrie, fie din cauza unor greutăţi tehnice, fie din motive economice. Aşa, de exemplu, prepararea tincturilor prin macerare simplă sau prepararea extractelor fluide din extracte uscate prin dizolvare, nu se aplică industrial. Industria preferă, de exemplu, prepararea tincturilor prin macerări repetate în percolatoare (mai uşor de manipulat), indiferent dacă prescripţia farmacopeei prevede prepararea prin macerare sau percolare; sau în locul preparării a două fracţiuni de percolat la extractele fluide, se recurge la extracţia în baterie şi se evită orice evaporare sau concentrare; iar în

Scanned with OKEN Scanner

locul transformării extractelor uscate în extracte fluide, le prepară direct pe acestea, fără a mai face o evaporare la sicitate şi o redizolvare.

De altfel FR admite şi folosirea altor metode de preparare cu condiţia ca soluţiile extractive să corespundă prevederilor din monografiile respective.

Aceste procedee diferite de preparare antrenează însă unele diferenţe în compoziţia preparatelor. O tinctură sau un extract fluid preparate după prevederile farmacopeei în mic şi aceeaşi tinctură sau extract preparate industrial, vor prezenta diferenţe în ce priveşte reziduul, concentraţia alcoolică etc., chiar dacă prezintă un titru identic de substanţă activă dozată după prevederile farmacopeei.

Din acest motiv, FR ţinînd seama de aceste diferenţe precizează la controlul tincturilor şi extractelor atît reziduul (în limite destul de mari, care să cuprindă eventualele diferenţe rezultate din procedeul diferit de preparare), cît şi concentraţia în alcool şi substanţe active. Unele farmacopee nu prevăd determinarea reziduului considerîndu-se că tinctura sau extractul pot fi îndeajuns de bine caracterizate, de exemplu prin concentraţia alcoolică şi prin conţinutul în substanţe active. Pol indică şi densitatea şi reziduul la calcinare.

În ceea ce priveşte densitatea, această caracteristică este influenţată nu numai de procentul de substanţe extrase, ci şi de variaţiile admise în concentraţia alcoolică a produsului finit. Concentraţia alcoolică a produsului finit este însă şi ea dependentă de procentul de substanţe extrase, în sensul că este cu atît mai mică cu cît reziduul este mai bogat. Aşadar, densitatea unei tincturi va fi mai mare pe de o parte datorită densităţii reziduului şi pe de altă parte datorită concentraţiei mai scăzute în alcool.

Un alt factor care influenţează densitatea la tincturi îl constituie prezenţa unor uleiuri volatile care scad densitatea. În aceste cazuri este greu de stabilit dacă variaţiile în minus ale densităţii sînt datorite unei insuficiente extracţii a componentelor fixe sau unui procent ridicat de uleiuri volatile.

Trebuie de asemenea să se ţină seama şi de faptul că, prin conservare, în tincturi şi extracte se admite ca o parte din substanţele balast să sedimenteze, ceea ce are ca rezultat o modificare a densităţii soluţiei extractive.

Din aceste motive, FR nu prevede determinarea densităţii la tincturi şi extracte fluide.

La soluţiile extractive apoase, macerate, infuzii şi decocturi, nu se prevăd procedee de identificare sau dozare. Se pot aplica reacţii şi determinări dependent de indicaţiile date la produsul vegetal, la tinctura sau

Scanned with OKEN Scanner

la extractul respectiv, ţinînd desigur seama şi de celelalte componente asociate la soluţia extractivă (alte substanţe active, edulcoranţi etc.). Pentru mai multă siguranţă se execută un martor în condiţiile prescripţiei şi se verifică comparativ caracterele organoleptice şi reacţiile care se consideră necesare.

La prepararea soluţiilor extractive nu se dă totdeauna atenţia cuvenită produsului vegetal care se supune extracţiei. Dependent de natura produsului vegetal, condiţiile pedoclimatice, timpul de recoltare, modul de uscare şi de conservare, conţinutul în substanţe active, în substanţe extrase şi umiditatea, pot varia în limite destul de mari. FR prevede modul de stabilire al substanţelor extractive din produsele vegetale prin agitare timp de 24 de ore a 5 g produs vegetal şi 50 g dizolvant şi determinarea reziduului la evaporare. Acest procedeu diferă de modul de lucru aplicat la prepararea soluţiilor extractive, astfel încît are o valoare informativă pentru industrie. FR nu prevede la produsele vegetale cantitatea de substanţe extractive.

Umiditatea este un parametru prevăzut de FR care precizează limitele maxime. Acesta variază după datele din literatură între 4—10%. Unele date obţinute pe produse vegetale indigene au prezentat variaţii chiar mai mari, iar FR admite, ca limită superioară la unele produse vegetale, umiditatea de 15% şi chiar 20%.

La prepararea extractelor uscate, aceste variaţii nu se resimt întrucît se ajunge la un reziduu uscat, iar procentul variabil de umiditate al produsului vegetal influenţează prea puţin extracţia. În schimb, la prepararea tincturilor şi extractelor fluide, o umiditate de 10% echivalentă cu o cantitate de 10% produs vegetal, luată în lucru în minus, poate influenţa cantitatea de reziduu de substanţe active şi chiar concentraţia alcoolică.

La prepararea soluţiilor extractive apoase, ar fi o exigenţă prea mare să se impună verificarea umidităţii produselor vegetale şi compensarea acestei umidităţi, luînd în lucru un procent mai mare de produs vegetal.

Controlul soluţiilor extractive prevede următorii parametri: caractere organoleptice, determinări fizice şi chimice pentru identificare, precum şi determinări cantitative fizice, chimice sau biologice, dependent de substanţele active conţinute.

Caractere organoleptice

Farmacopeele prevăd la preparatele obţinute prin extracţie o serie de caracteristici: aspect, claritate, miros, gust, culoare.

Scanned with OKEN Scanner

Claritatea preparatelor lichide

Claritatea preparatelor lichide este o caracteristică relativă. Cele mai multe tincturi şi extracte fluide separă în timp sedimente mai mult sau mai puţin abundente, indiferent de modul de conservare. În orice caz, în sticle incolore care nu sînt pline şi la lumină sedimentele care se formează sînt mai abundente decît la tincturile păstrate în sticle pline, bine închise şi la întuneric.

FR prevede că tincturile care prin păstrare au format sedimente, pot să fie folosite dacă lichidul decantat corespunde condiţiilor prevăzute în monografia respectivă.

La eliberarea tincturilor şi a extractelor fluide, lichidul se va decanta, filtrarea nu este recomandabilă deoarece îndepărtarea sedimentelor nu împiedică formarea în timp a altor sedimente, favorizată chiar de „vînturarea" tincturii la filtrare. În acelaşi timp survin pierderi prin îmbibarea materialului filtrant şi evaporări. Atît la preparare, cît şi la recepţia soluţiilor extractive, ele trebuie să fie limpezi şi lipsite de sedimente.

FR prevede la condiţiile generale că tincturile şi extractele fluide, în general, la amestecare cu apă, devin opalescente sau se tulbură.

Unele farmacopee prevăd la tincturi şi extracte fluide o probă de comportare la diluarea cu apă. Din punct de vedere analitic, această probă are o valoare foarte relativă, întrucît majoritatea soluţiilor extractive preparate cu alcool mai concentrat vor conţine substanţe care sînt insolubile într-o altă concentraţie de alcool sau în apă. Această probă are însă un caracter practic, informativ, atrăgînd atenţia că la prelucrarea în soluţii apoase pot avea loc tulbureli sau apar precipitate. Aceste inconveniente pot apărea şi la amestecarea de tincturi sau extracte fluide preparate cu concentraţii diferite de alcool şi uneori sînt greu de evitat. În unele cazuri, un adaos de alcool, de glicerol, de tensioactivi de tipul polisorbat 80, acidularea cu acid citric etc. evită precipitarea.

Mirosul şi gustul

Mirosul şi gustul sînt indicate în vederea identificării produselor. Obişnuit, farmacopeea prevede ca soluţiile extractive să prezinte mirosul şi gustul specific produsului extras. FR prevede ca, în cazul în care produsele au un miros puternic, determinarea să se facă pe o sticlă de ceasornic cu o cantitate mică de produs. Cînd substanţele au miros slab, cum este cazul la extractul fluid de camomila (1:1 500), tinctura de portocale (1 : 750) sau tinctura de valeriana (1 : 2 000) se prevede o

Scanned with OKEN Scanner

diluţie limită înscrisă între paranteze, la care să se mai perceapă mirosul; se îmbibă o hîrtie de filtru de 10 : 10 cm cu 2 ml produs şi se miroase de la o distanţă de 2—4 cm. Prin acest procedeu se poate percepe mai bine mirosul substanţelor extrase, deoarece alcoolul se evaporă şi nu mai acoperă mirosul.

Gustul se verifică pe cantităţi mici sau în cazul preparatelor cu gust pronunţat amar sau iute arzător, se face o soluţie de 0,1 g în 10 ml apă; cu această soluţie se îmbibă o fîşie de hîrtie de filtru 5/50 mm şi se atinge hîrtia de filtru cu vîrful limbii.

Pentru substanţele amare a căror determinare cantitativă nu este posibilă chimic, se recurge uneori la determinarea gustului amar, indicîndu-se o diluţie limită la care se mai percepe acest gust. Exprimarea gustului amar se face în acest caz, fie în raportul care determină diluţia limită, fie în indice de amăreală despre care se va vorbi la determinările cantitative.

Culoarea

Culoarea a fost mai mult studiată pentru identificarea tincturilor, deşi variază în timp destul de mult sub acţiunea diferiţilor factori: calitatea produsului vegetal care a servit la preparare, gradul de mărunţire, raportul între frunze şi ramuri la ierburi, procentul de rădăcini, faţă de rizom şi modul de conservare al produsului vegetal. Lumina duce uneori la o intensificare, alteori la o scădere a intensităţii culorii soluţiilor extractive. Astfel, tinctura de valeriană care este galben-aurie la preparare, devine cu timpul brună; tinctura de digitală, care este verde-închis, devine verde-brun etc. Culoarea în sine a tincturilor nu poate servi drept criteriu de calitate; unele tincturi din produse vegetale cu clorofilă, deşi decolorate, sînt totuşi active.

Stabilirea organoleptică a culorii unei soluţii extractive este destul de subiectivă, chiar în cazul cînd se face în condiţii identice (eprubete cu diametrul de 16 mm sau în strat de 5 cm). Nuanţele galben-verzui, roşu-brun, galben-brun sînt susceptibile de interpretări. Pentru mai multă exactitate s-a propus compararea cu etaloane de culori. FR VIII prevede pentru tinctura de crocus, compararea culorii diluţiei 1% cu un etalon constituit din 0,05% bicromat de potasiu.

Identificarea

Pentru identificarea tincturilor şi a extractelor, farmacopeele prevăd, în afară de aspect, miros şi gust, diferite reacţii caracteristice gru-

pelor de principii active pe care soluţiile extractive pot să le conţină, cum sînt: taninuri, alcaloizi, glicozide etc.

Literatura indică, de asemenea, diferite mijloace de identificare a soluţiilor extractive.

Un referat general asupra metodelor de identificare a preparatelor obţinute din produse vegetale a fost întocmit de P. A. Duguenois (239).

Imaginea capilară

Acest procedeu care nu trebuie confundat cu cromatografia pe hîrtie, se bazează pe faptul că diferitele substanţe dintr-o soluţie extractivă migrează pe o fîşie de hîrtie de filtru şi se aşază în straturi distincte, formînd o imagine caracteristică preparatului. Această imagine a fost denumită de A. Rojan (231) capilarogramă, spre deosebire de cromatogramă care presupune separarea componentelor cu ajutorul unor solvenţi, apariţia de spoturi caracteristice componentelor şi identificarea acestora comparativ cu substanţe etalon.

Capilarograma se realizează în modul următor: în vase cilindrice de 50 cm înălţime şi cu diametrul de 30 cm se introduc 5 ml produs (soluţie extractivă apoasă, tinctură diluată), apoi se introduce o bandă de hîrtie de filtru de 2 cm lăţime şi aproximativ 25 cm lungime, astfel încît capătul ei inferior să atingă fundul vasului. După 24 de ore lichidul este antrenat prin capilaritate în hîrtia de filtru. Se lasă să se usuce complet după care se examinează comparativ cu un martor preparat în condiţii identice. Se pot folosi diferite tipuri de hîrtie: Schleicher-Schull nr. 598, Platz, nr. 604, Whatman nr. 1 sau 4.

Proba poate fi completată prin comportarea capilarogramei faţă de diferiţi reactivi cum sînt: NaOH 2 N, $Al_2(SO_4)_3$, $KHCO_3$ soluţie 5%, borax 1%, acid boric 3% etc.

Substanţele extrase migrează la depărtări diferite şi se aşază în straturi distincte caracteristice fiecărei tincturi în parte. Imaginile capilare obţinute permit observarea de diferenţe nete între tincturi şi în unele cazuri chiar la aceeaşi tinctură, dacă a fost preparată cu alcool de concentraţii diferite.

Identificarea prin imagine capilară este recomandată şi de A. Przybilka (242), care a stabilit imaginea capilară la 30 de tincturi şi extracte.

Acest procedeu a fost inclus în farmacopeea homeopată germană.

Identificarea spectrofotometrică

Lj. Grilic (125) a determinat la spectrofotometru în ultraviolet extincţiile la diferite lungimi de undă (220, 225, 230, . . . 380 nm) ale unor

Scanned with OKEN Scanner

tincturi sau extracte fluide diluate cu alcool 70° (care la 220 nm prezentau o extincție de 0,800 în cuva de 1 cm). Pe baza rezultatelor obținute și cu ajutorul unei scheme elaborată de autor se pot identifica diferite tincturi și stabili gradul de alterare.

Identificarea alcaloizilor

Alcaloizii formează un grup de substanțe caracterizate prin faptul că au o structură heterociclică cu azot, prezintă reacție alcalină și formează săruri cu acizii. Aceste săruri sînt de obicei solubile în apă și alcool diluat, în timp ce alcaloizii-baze sînt insolubili în apă, dar trec cu ușurință în cloroform, eter etc. În soluțiile extractive alcaloizii se află obișnuit sub formă de săruri de acizi organici extrași din produsul vegetal. Alcaloizii dau cu taninul și cu unii ioni metalici săruri complexe solubile, colorate sau insolubile.

Pentru identificarea alcaloizilor din soluțiile extractive FR prevede, de cele mai multe ori reacția de precipitare cu reactiv Mayer (iodomercuratul de potasiu). Majoritatea alcaloizilor dau precipitate albe sau galbene cu acest reactiv. Reacția trebuie executată în mediu de acid clorhidric în care precipitatele sînt insolubile. Aceste precipitate se formează chiar la concentrații foarte mici. Reacția se poate executa direct în preparat, dar este preferabil ca tinctura sau extractul fluid sau uscat diluat și acidulat cu acid clorhidric să se filtreze și în lichidul limpede să se adauge reactivul. În acest mod se evită opalescența sau apariția de precipitate de rezine datorită diluării soluției alcoolice cu soluția de acid clorhidric diluat și interpretarea greșită a reacției de identificare.

O reacție de identificare mai netă a alcaloizilor se poate face în lichidul care rămîne de la determinarea cantitativă și conține alcaloizi purificați sub formă de săruri. După dozare soluția se alcalinizează, se extrage cu eter sau cloroform, se evaporă dizolvantul și reziduul alcaloidic este supus reacției specifice de identificare. Colchicina și alcaloizii purinici din grupul cafeinei nu dau precipitate cu reactivul Mayer.

Un alt reactiv utilizat frecvent la identificarea alcaloizilor, după separarea cromatografică pe hîrtie sau pe silicagel, în strat subțire, este reactivul Dragendorff (iodobismutatul de potasiu) care dă cu alcaloizii o coloratie galbenă pe cromatograme, permițînd evidențierea spotului. În afara acestor reacții care se folosesc îndeosebi în cursul epuizării produsului vegetal pentru a se stabili sfîrșitul operației de extracție, pentru fiecare alcaloid există reacții de identificare specifice prevăzute la monografia respectivă, majoritatea fiind reacții de culoare: violet pentru aconitină la încălzire cu acid fosforic; violet pentru atropină

Scanned with OKEN Scanner

la oxidare cu acid azotic şi tratare cu hidroxid de potasiu alcoolic; verde pentru chinină la oxidare cu clor (cloramină + acid clorhidric) şi alcalinizare cu amoniac; roşu-purpuriu pentru cafeină la oxidare cu perhidrol în mediu de acid clorhidric şi expunerea reziduului sec la vapori de amoniac; verde pentru crocină la tratare cu acid azotic, roşu pentru brucină la tratare cu acid azotic; galben portocaliu pentru emetină la oxidare cu perhidrol în prezenţa acidului clorhidric; albastră pentru morfină la tratare cu fericianură de potasiu şi clorură ferică ca urmare a reducerii fericianurii de potasiu la ferocianură de potasiu şi formarea ferocianurii ferice; violet pentru stricnină la oxidare cu bicromat de potasiu în prezenţa acidului sulfuric concentrat; roşu-vişiniu pentru valeriană la fierbere cu rezorcinol în acid clorhidric; roşu pentru hidrastinină la oxidare cu cloramină în prezenţa acidului sulfuric; albastru pentru ergotamină la tratare cu reactiv Allport (p-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric).

Uneori se obţin fluorescenţe caracteristice — cum este cazul chininei în mediu de acid sulfuric sau al beta-metil-esculetinei din preparatele de beladonă.

Toate aceste reacţii au loc în condiţii bune dacă în prealabil principiile active au fost izolate prin extracţie cu solvenţi potriviţi.

R. Paris (244) prezintă într-un referat general mijloacele de separare prin cromatografie pe hîrtie şi în strat subţire a alcaloizilor şi de detectare a acestora.

Identificarea glicozidelor

Glicozidele sînt solubile în apă şi alcool, greu solubile sau insolubile în dizolvanţi organici. Din soluţii apoase unele precipită cu tanin (digitală), altele cu acetat de plumb. Sînt glicozide care reacţionează ca şi alcaloizii cu acidul fosfomolibdenic.

Glicozide cardiotoxice

Glicozidele cardiotoxice sînt identificate, după o prealabilă hidroliză, cu ajutorul reacţiei zaharurilor reducătoare eliberate. Pe acest principiu se bazează reactivul Baljet care este o soluţie alcalină de picrat de sodiu. Reacţia are loc în condiţii bune dacă în prealabil tinctura a fost defecată cu acetat de plumb şi filtrată, iar excesul de plumb îndepărtat prin tratare cu sulfat de sodiu şi filtrare. Soluţia limpede se colorează în roşu-portocaliu cu reactivul Baljet.

Scanned with OKEN Scanner

O altă reacţie generală pentru glicozidele cardiotoxice, bazată pe coloraţia verde a nucleului sterolic cu anhidridă acetică şi acidul sulfuric, este reacţia Liebermann. Glicozidele sînt extrase în cloroform după defecarea tincturii cu acetat de plumb.

Oximetilantrachinone

Oximetilantrachinonele se identifică prin reacţia Bornträger înscrisă în farmacopee. Aceşti derivaţi, coloraţi în galben, se dizolvă în amestec de hidroxid de sodiu şi amoniac cu coloraţie roşie. Glicozidele oximetilantrachinonice nu dau această reacţie şi trebuie să fie în prealabil dedublate în oximetilantrachinone libere prin hidroliză acidă (cu acid acetic). Derivatul oximetilantrachinonic eliberat se extrage cu eter; la tratare cu hidroxid de sodiu şi amoniac trece în fenolatul corespunzător solubil în apă şi colorat în roşu.

Saponine

Saponinele constituie un grup de substanţe cu caractere comune răspîndite în multe produse vegetale (peste 80 de familii de plant), între care utilizare în farmacie au următoarele: *Quillaia saponaria* Molina, *Primula officinalis* Jacq., *Saponaria officinalis* Jacq., *Aesculus hippocastanum* L, *Polygala Senega* L, *Polemonium coeruleum* L, *Gypsophyla paniculata* L, *Herniaria glabra* L, *Calendula officinalis* L, *Smilax medica* L.

Identificarea saponinelor se face obişnuit prin capacitatea lor de spumificare. Proba nu este caracteristică, putînd fi pozitivă în cazul în care soluţia respectivă conţine substanţe coloidale, în acest caz spuma este puţin persistentă. FR VII prevede, de exemplu, ca tinctura de strofant diluată cu apă să prezinte spumificare, iar spuma să se spargă în cel puţin 30 de minute.

Alte reacţii de identificare şi anume precipitarea cu hidroxid de bariu, acetat de plumb, tanin, nu sînt specifice.

O proprietate caracteristică saponinelor şi utilizată la separarea şi identificarea acestora este formarea unui complex cu colesterolul. Reacţia de identificare cu ajutorul colesterolului se execută astfel:

— o fîşie de hîrtie de filtru se umectează la partea ei inferioară — pe o lungime de 3 cm — cu soluţia 1% de colesterol în alcool. După uscare se introduce fîşia în soluţia de cercetat. După ce lichidul a îmbibat hîrtia de filtru, aceasta se spală cu apă, se separă porţiunea inferioară, care a fost umectată cu soluţia de colesterol şi care conţine complexul colesterol-saponină insolubilă în apă şi se usucă. După uscare hîrtia se extrage aproximativ două ore cu 10 ml xilol prin încălzire într-un

Scanned with OKEN Scanner

balon cu refrigerent. Se separă xilolul, se spală hîrtia cu eter, se usucă şi se aşază pe gelatină-sînge într-o placă Petri, apoi se acoperă cu un strat de gelatină-sînge. În prezenţa saponinei, în jurul hîrtiei de filtru se formează o zonă de sînge hemolizat, transparentă, faţă de restul suprafeţei, care este opacă.

F. Neuwald şi L. Klingmüller (126) identifică saponina din reziduul extracţiei metanolice prin coloraţia care se obţine la tratarea succesivă a acestuia cu vanilină în acid clorhidric şi cu sulfat de vanadiu în izopropanol.

Per Finholt (127) determină colorimetric gradul de hemoliză după centrifugarea probelor, tratînd soluţia supernatantă cu cianură-fericianură şi colorimetrînd la F.S. = 545 nm.

Frecvent identificarea saponinelor se bazează pe activitatea lor hemolitică. Trebuie menţionat că există saponine hemolitice care nu formează complecşi insolubili cu colesterolul.

Taninuri

Taninurile formează un grup larg de substanţe răspîndite în regnul vegetal, caracterizate prin reacţia lor cu proteinele şi albuminele animale cu care formează produşi insolubili. Sînt solubile în apă, alcool, acetonă, glicerol, puţin solubile sau insolubile în eter, cloroform, benzen etc., în soluţii alcaline sau acide; sub acţiunea luminii şi a oxigenului se descompun repede. Din soluţii apoase sau hidroalcoolice pot fi precipitate de albumine, săruri de alcaloizi, săruri de metale grele. Mai puţin solubile sînt precipitatele care se formează cu albuminele.

Pentru identificarea taninurilor se poate recurge la o reacţie de precipitare cu soluţie de acetat de plumb. Precipitatul este solubil în acid acetic. Reacţia nu este specifică. O probă mai selectivă este aceea de precipitare sau coloraţie cu clorură ferică. Cîţiva ml din soluţia de cercetat diluată în apă se tratează cu 3—4 picături de soluţie diluată de clorură ferică. În prezenţa taninurilor se formează un precipitat verde sau albastru solubil în exces de reactiv, cu coloraţia respectivă. Cum aproape toţi fenolii dau aceeaşi reacţie, nici coloraţia cu clorură ferică nu poate fi considerată ca specifică. În general, taninurile care interesează în soluţiile extractive dau coloraţii verzi: cele din grupa catehinei şi albastre: cele din grupa *taninurilor pirogalice*.

Ca exemplu de coloraţiile date cu clorura ferică de către soluţiile extractive din diferite produse vegetale, amintim:

Aurantiorum	brun
Arnica	verde-galben-verde
Boldo	verde-negru

Scanned with OKEN Scanner

Chamomilla	negru-verde
Coffea	verde
Convolvulus	verde-închis
Crategus	verde-cenşiu
Drosera	verde închis
Eucalyptus	negricios
Eupatorium	verde-negru
Frangula	brun-închis
Fraxinus	negru-verde
Gentiana	brun-închis
Geum	negru-verde
Juglans	verde-închis
Lobelia	brun-închis
Mentha	verde-brun
Opium	roşu
Passiflora	brun-închis
Podophyllum	brun
Polygonum	verde-închis
Potentilla	verde-închis
Primula	verde-închis
Quercus	verde-negru
Ratanhia	verde
Sabina	verde-închis
Tanacetum	verde-negru
Thymus	verde-murdar
Hamamelis	albastru-negru
Hydropiper	verde-negru
Hypericum	verde-negru
Tormentilla	verde-negru
Uva ursi	verde-negru
Viburnum	verde

Din aceste date rezultă clar că această reacţie nu poate servi pentru identificarea unei tincturi sau a unui extract, ea permite însă să se stabilească că soluţia extractivă conţine un tanin. Dacă se ţine seama şi de culoarea tincturii sau extractului şi dependent de concentraţia folosită, de culoarea complimentară care rezultă, se vede că reacţia trebuie aplicată şi interpretată cu multă atenţie.

Alt reactiv general pentru taninuri este acidul fosfowolframic. Pentru a mări specificitatea acestei reacţii, W. Lang (128) procedează în prealabil la o precipitare a taninurilor cu acetat de zinc în mediu amoniacal, apoi separă precipitatul, pune taninurile în libertate cu acid sulfuric diluat şi tratează în mediu slab alcalin cu acid fosfowolframic,

Scanned with OKEN Scanner

cînd se obţine o coloraţie albastră datorită acţiunii reducătoare a acestora. Prin acest procedeu sînt eliminate substanţele străine care pot falsifica rezultatele: glicozidele polifenolice nu sînt precipitate cu acetatul de zinc, flobafenele deşi sînt precipitate nu se dizolvă în acid sulfuric diluat.

Un procedeu analog care foloseşte pentru identificare reactivul arsenwolframic a fost propus de G. Grieger (129). Taninurile sînt precipitate cu acetat de plumb şi gelatină, separate prin centrifugare şi aduse din nou în soluţie cu ajutorul acidului fosforic. Soluţia limpede sau clarificată prin filtrare pe Kieselgel este tratată cu reactiv arsenwolframic pînă cînd apare o coloraţie albastră. Reactivul se prepară prin încălzire la reflux două ore a amestecului format din 100 g wolframat de sodiu, 30 g acid arsenic, 50 ml acid sulfuric şi 300 ml apă. Soluţia se filtrează şi se aduce la 1 000 ml cu apa.

Substanţe amare

Substanţele amare dependent de natura lor au reacţie neutră sau slab acidă, fiind solubile în apă şi în alcool şi precipită cu acetat de plumb sau cu tanin. Nu s-au stabilit reacţii caracteristice pentru întreg grupul de substanţe amare.

Pentru identificarea substanţelor amare se recurge totdeauna la gust, probă care a fost descrisă la determinările organoleptice (vezi şi determinarea substanţelor amare în preparatele obţinute prin extracţie).

Identificarea cromatografică

Separarea componentei active se face în unele farmacopee cromatografic pe hîrtie (Franc) sau în strat subţire de silicagel G (DAB/D); în aceste cazuri identificarea se face direct pe placă examinîndu-se la lumina naturală sau în ultraviolet, ca atare sau după revelare cu reactivi specifici.

A. Bouchardy (232) propune ca metodă generală aplicarea cu ajutorul unei pipete a două picături din preparat la 3,5 cm de latura cea mai scurtă a unei hîrtii Whatmann nr. 1 de 28,5×21 cm. Se separă spoturile fiecărei tincturi la aproximativ patru cm şi după uscare se formează din hîrtie un cilindru unind marginile perpendiculare ale fîşiei la 2 mm una de alta. Cilindrul obţinut se introduce vertical într-un vas înalt de 22 cm şi cu diametrul intern de 10 cm, care conţine în fund lichidul de developare. Se astupă cu o foaie de celofan şi după ce frontul ajunge la o înălţime de 17—18 cm, hîrtia se scoate afară, se usucă şi se examinează la lumina normală şi în ultraviolet.

Scanned with OKEN Scanner

El recomandă ca amestecuri de solvenţi cu bune rezultate îndeosebi pentru alcaloizi, următoarele: izobutanol : apă : acid acetic glacial (5 : 5 : 1); eter acetic : apă (15 : 2); benzol : cloroform : metanol : apă (50 : 20 : 20 : 5). Diferite procedee sau amestecuri de solvenţi recomandă şi H. Steiner (233), J. Bujna (594), D. Ennet (470).

Atragem atenţia că în cazul folosirii cromatografiei pe hîrtie, recomandată de unele farmacopee (Franc), valorile Rf nu mai coincid cu acelea indicate pentru cromatografia în strat subţire. Ele trebuie să fie stabilite cu etalon din substanţa activă.

O atenţie deosebită trebuie dată direcţiei fibrei hîrtiei care, dacă nu este dată, se stabileşte aplicîndu-se pe hîrtie o picătură de apă. Diametrul cel mai mare al spotului de apă indică direcţia fibrei. Diametrul spoturilor umede de la strat nu trebuie să depăşească 10 mm. Dacă trebuie să se aplice volume mai mari, se repetă aplicarea pe acelaşi loc, dar după uscarea primei cantităţi. Semnificaţia valorilor Rf şi Rx este aceeaşi ca şi în cazul cromatografiei în strat subţire.

DAB/D indică pentru cîteva preparate separarea cromatografică în strat subţire cît şi valorile Rf şi Rx ale spoturilor care apar.

Separarea se face la o temperatură de 20°± 3° în vase mari de sticlă, închise etanş, ale căror dimensiuni corespund plăcilor pentru cromatografie în strat subţire folosite. Ca straturi de adsorbţie servesc straturi groase de 200—500 nm de Kiesegel G, oxid de aluminiu sau alte straturi de agenţi de adsorbţie prevăzuţi în monografii, care se aplică pe plăci de sticlă plană cu dimensiuni precise, prin turnare sau prin folosirea unui dispozitiv de etalare.

La prepararea stratului adsorbant se foloseşte 1,5 g Kiesegel G şi 4,50 ml apă pentru o placă de sticlă cu dimensiuni de 5 cm×20 cm. Kiesegelul G se agită puternic cu apa timp de 10—20 secunde sau se amestecă la mojar pînă se formează o suspensie omogenă. Suspensia se toarnă cu atenţie pe placă şi prin înclinaţii repetate ale plăcii de sticlă, cît şi prin utilizarea unei baghete se repartizează uniform pe placă. Placa se menţine pe suport perfect orizontal pînă cînd stratul adsorbant a făcut priză (a devenit mat) şi apoi se încălzeşte la etuvă la 120° timp de 30 de minute şi se răceşte în exsicator.

Pe o placă de 5 cm×20 cm se pot separa cel mult substanţele de la trei puncte de start. Plăcile trebuie să fie plane şi de aceeaşi grosime, să fie curăţate cu amestec sulfocromic şi apoi cu apă. Se verifică dacă nu prezintă scame şi se manipulează fără a se atinge suprafaţa cu degetele.

Consistenţa suspensiei nu trebuie să fie prea fluidă, căci aceasta se scurge în afară, nici prea vîscoasă, deoarece nu se repartizează omogen. A. Gamp, P. Studer, H. Linde, K. Meyer (216) au propus folosirea de

Scanned with OKEN Scanner

plăci cu şanţuri liniare adînci de 0,2—0,25 mm care permit o uniformă etalare a stratului. Dacă plăcile sînt mici se poate folosi tehnica imersiei în suspensie J. J. Peifer (218) sau tehnica stropirii cu suspensia R. H. Reitsema (218); M. Türler, O. Högl (219); K. Morita, F. Horuta (220); W. Poethke, W. Kinze (221).

Un procedeu practic de etalare constă în a aplica pe placă un chenar metalic G. R. Duncan (222) sau de hîrtie adezivă T. M. Lees, P. J. De Muria (223) de grosimea stratului ce dorim a obţine. În spaţiul astfel încadrat se toarnă suspensia şi excesul este îndepărtat cu ajutorul unei baghete sprijinită pe chenar. J. Brown (224) şi M. O. Crowe (225) recomandă aşezarea plăcii pe un plan orizontal şi nivelarea stratului cu ajutorul unei baghete care la capete are înfăşurată bandă adezivă pînă ce a căpătat un diametru care permite baghetei să treacă liber peste placă la o distanţă de 0,2—0,3 mm de aceasta.

Prepararea plăcilor cu Kieselgel G cu ajutorul unui dispozitiv de etalare duce la rezultate mai reproductibile şi este preferabilă.

Dacă într-o singură fază trebuie să se prepare mai multe plăci, atunci acestea se aşază în aşa fel pe un şablon, încît să se evite deplasarea lor la trecerea dispozitivului de etalare. Şablonul constă dintr-o placă de bază şi din două plăci de ghidare. La unele aparate şablonul este mobil, iar dispozitivul de aplicare fix.

Dispozitivul de aplicare constă dintr-o carcasă pe a cărei suprafaţă inferioară s-a practicat o deschidere îngustă care poate asigura etalarea unui strat de suspensie de 0,20—0,25 mm, dintr-o tobă rotativă şi o şină de ghidare.

Cantitatea de Kieselgel G necesară pentru numărul de plăci care trebuie să se prepare şi cantitatea corespunzătoare de apă se agită bine 10—20 sec., sau se amestecă la mojar pînă ce se formează o suspensie. Aceasta se introduce în dispozitivul de etalare, care se aşază pe prima placă de sticlă şi după întoarcerea tobei cu 180° aceasta se deplasează peste plăci în ritm uniform. După ce stratul adsorbant a făcut priză, se încălzesc plăcile la etuvă la 110° timp de 45 de minute, după care ele se vor menţine la exsicator pe silicagel pînă la utilizare. Activitatea de adsorbţie a plăcilor care se păstrează un timp mai lung poate fi reînnoită prin încălzirea repetată a lor la etuvă la 110° timp de 45 de minute.

Cu ajutorul unui ac se marchează pe stratul adsorbant 15 mm de la o parte îngustă a plăcii; 10 mm de la o margine laterală a ei şi apoi se marchează punctele start depărtate cel puţin cu 10 mm unul de altul şi deasupra acestora, după cum se menţionează în monografie, limita terminală a benzii de eluare.

Cu o pipetă capilară a cărei scală este divizată în intervale ce corespund la 0,001 ml se aplică la punctele start soluţiile descrise, în

Scanned with OKEN Scanner

așa fel încît stratul adsorbant să nu fie deteriorat. Diametrul spoturilor umede de la start nu trebuie să depășească 5 mm. Uscarea lor se face cu un curent de aer, iar în cazul substanțelor termostabile, accelerarea uscării se face cu curent de aer cald. După evaporarea solventului de pe spoturile start, se introduce placa în bacul de cromatografiere umplut cu solventul prescris pînă la o înălțime a stratului de 4—8 cm.

Pentru climatizare se îmbracă înainte pereții bacului cu hîrtie de filtru și se agită vasul. Îndată ce frontul agentului de eluare a străbătut banda de eluare prescrisă, se iau plăcile din bac. După ce s-a marcat pe strat nivelul exact al frontului solventului, se îndepărtează solventul de pe placă, după cum s-a descris. Dacă substanțele nu sînt direct vizibile, atunci se fac vizibile prin metoda dată și se marchează cu un ac pe stratul adsorbant. Valoarea Rf al spotului substanței-test trebuie să se situeze în domeniul dat în monografie, altfel se repetă testul.

Pentru valorificarea cromatogramei se calculează valoarea Rf sau Rx, după cum urmează:

$$Rf = \frac{a}{b}$$

în care:

a = intervalul între punctul start și punctul mediu al spotului;
b = intervalul între start și frontul agentului de eluare deasupra punctului mediu al spotului.

$$Rx = \frac{a}{c}$$

în care:

a = intervalul între punctul start și punctul mediu al spotului;
c = intervalul dintre punctul start și punctul mediu al spotului dat de substanța-test.

Reproductivitatea valorii Rf depinde de cîțiva factori asupra cărora atragem atenția:

— variații în calitatea materialelor folosite la amestecul adsorbantului;

— umiditatea mediului și eventuala umiditate a stratului, mai ales cînd solvenții sînt anhidri (226);

— grosimea stratului și neomogenitatea (227);

— puritatea solvenților;

— volumul bacului de cromatografiere, prin faptul că dacă este diferit, pentru aceeași cantitate de soluție atmosfera din interior nu este identic saturată.

În cazul unui bac prea înalt, atmosfera se saturează cu solventul de pe placă și durata operației crește, iar cromatografierea se face cu

Scanned with OKEN Scanner

solvenţi mai diluaţi. Se mai semnalează (228) aşa-numitul fenomen de margine (Randphänomen) care constă în faptul că Rf-ul substanţei de la marginea plăcii este mai mare decît al substanţei de la mijlocul plăcii şi se datorează volatilizării solventului de pe placă cu o viteză mai mare la margini, decît la centru:

— cantitatea substanţei aplicată la start (229);

— procentul diferit de substanţe balast care întovărăşesc substanţa activă în produsul de testat;

— folosirea de amestecuri de solvenţi poate conduce, în cazul cînd nu se respectă lungimea pe care trebuie să o parcurgă aceştia pînă la front, o diluare inegală şi modificarea Rf (230).

Pentru a ne convinge că efectul factorilor citaţi a fost evitat, se efectuează cromatograma şi dacă Rf-ul substanţei-test este identic cu cel indicat, procedeul folosit a fost corect.

În unele cazuri este necesară păstrarea cromatogramelor, ele pot fi fixate pe placă prin pulverizare cu colodiu glicerinat (237) sau cu soluţie de materiale plastice (238). Un procedeu mai practic, care permite păstrarea cromatogramei desprinsă de pe placă, a fost propus de W. Poetke, H. Behrend, E. Matschke (239) şi constă din pulverizarea plăcii cu Alorgan (firma VEB Chemienwerk Greiz—Dölan), uscare 30 de minute la 60° şi desprinderea peliculei în care s-a înglobat stratul de silicagel.

G. A. Waisman şi M. A. Tschaikowska (243) studiind infuziile şi tincturile de *Astragalus lasyanthus* Pall., *Adonis vernalis*, *Digitalis purpurea* L, *Ononis arvensis* Jaeg., *Polemonium coeruleum* L, *Primula oficinalis* Jaeg., *Thermopsis lanceolata* R. Br., *Althea oficinalis* L, *Leonurus villosus* Dosf. şi *Logochilus inebrians* Bgc. au arătat că cu ajutorul cromatografiei de adsorbţie, utilizînd Al_2O_3 au putut fi identificate extracte apoase alături de codeină, benzoat de sodiu şi uleiul volatil de anason. Determinarea este jenată de bicarbonatul de sodiu şi de salicilatul de sodiu (470).

Aceste metode se aplică mai ales la preparatele homeopatice la diluţiile decimale sau centezimale unde o identificare pe cale chimică nu mai este posibilă.

Determinări cantitative

Pentru preparatele obţinute prin extracţie, farmacopeea prevede determinarea concentraţiei alcoolice la tincturi şi extracte fluide, a pierderii prin uscare la extractele moi sau uscate, precum şi determinarea componentelor active: alcaloizi, glicozide.

Scanned with OKEN Scanner

Probele de analizat sînt luate în lucru în greutate indiferent dacă sînt fluide sau solide; unele cîntăriri se fac la balanţa farmaceutică avînd o precizie de 0,01 g (de exemplu: cantităţi de 50,00—60,00 g tincturi). O cîntărire la balanţa de precizie este imposibilă deoarece se depăşeşte mult încărcătura normală admisă (10—15% din încărcătura maximă).

Determinarea conţinutului în alcool

Se aplică la tincturile şi extractele fluide alcoolice. FR prevede să se distileze într-un balon de 500 ml amestecul de 150 ml apă cu o cantitate de soluţie extractivă corespunzătoare la 15 g alcool. Se neutralizează cu hidroxid de sodiu sau după caz, cu acid sulfuric (la fenolftaleină) pentru a se bloca amoniacul, aminele sau acizii volatili liberi şi se colectează 80 ml într-un balon cotat de 100 ml apă. După răcire la 20° distilatul se amestecă şi se completează cu apă la semn. Se determină densitatea cu picnometrul sau indicele de refracţie la 20° şi se stabileşte concentraţia alcoolică a distilatului cu ajutorul tabelelor respective. Ambele determinări trebuie să conducă la aceeaşi concentraţie alcoolică.

Prezenţa uleiurilor volatile în distilat influenţează densitatea acestuia şi indicele de refracţie în mod diferit, conducînd la concentraţii alcoolice eronate, obişnuit crescute. De aceea este necesar ca la soluţiile extractive care conţin substanţe volatile să se procedeze înainte de distilare la o extracţie cu eter de petrol. Cantitatea de soluţie extractivă corespunzătoare la 15 g alcool se amestecă cu 50 ml soluţie saturată de clorură de sodiu şi se extrage în patru rînduri cu cîte 50 ml eter de petrol. Soluţiile eterice reunite se agită cu 25 ml soluţie saturată de clorură de sodiu, se separă stratul apos şi se aduce peste soluţia extractivă, după care se diluează cu apă la 150 ml şi se distilează, cum s-a arătat. Pentru evitarea spumificării în timpul distilării, se adaugă 3—4 g parafină sau ceară.

Într-un studiu efectuat asupra metodei de dozare a alcoolului în tincturi, E. Sevopol şi colab. (130) au arătat că extracţia cu eter de petrol înaintea distilării nu conduce la o purificare riguroasă a soluţiilor extractive şi că totuşi în distilat trec diferite substanţe volatile sau antrenabile cu apă, astfel: distilatele prezintă în unele cazuri miros puternic (cinamom, beladonă, hamamelis etc.); distilatele sînt uneori opalescente sau tulburi dependent de durata distilării, iar rezultatele obţinute la dozarea alcoolului arată un paralelism între aspectul distilatelor şi abaterile rezultatelor (arnică, portocale, tim, digitală, hidrastis, frangulă); unele distilate sînt colorate verzui (frangulă, lobelia etc.), altele agitate cu eter de petrol au cedat solventului substanţe care la tratare cu

Scanned with OKEN Scanner

acid sulfuric (după îndepărtarea solventului) se colorează (aconit, hamamelis, cola, valeriană, coca, beladonă, ardei, frangulă); de asemenea unele distilate agitate cu carbonat de potasiu dau emulsii la zona de separare a alcoolului (arnică, boldo, frangulă, digitală, nucă vomică); iar distilatele tincturilor cu oximetilantrachinone dau reacţia Bornträger.

Autorii ajung la concluzia că în aceste cazuri dacă concentraţia alcoolică obţinută prin determinarea indicelui de refracţie şi a densităţii distilatului diferă semnificativ, este necesară încă o purificare aplicată pe 50 ml din distilat, diluarea la 150 ml, repetarea distilării şi colectarea numai a 50 ml distilat.

Între concentraţia alcoolului la preparare şi concentraţia minimă alcoolică admisă există diferenţe datorită pe de o parte umidităţii produsului vegetal luat în lucru, care după cum s-a arătat variază între 8—15% şi care diluează alcoolul în cursul extracţiei, iar pe de altă parte datorită substanţelor extrase din produsul vegetal, care variază între 1,5% şi 30%.

Dacă se ţine seama că cifrele din tabelul 14 reprezintă reziduul minim admis, rezultă că şi concentraţia alcoolică poate varia foarte mult în produs. Astfel, de exemplu, în cazul tincturii de revent care se prepară din 20% produs vegetal, care conţine 10% umiditate prin extracţie cu alcool 70^c (62,4 g/g), concentraţia alcoolică va scădea cu $\frac{2,0 \times 62,4}{100} = 1,3\%$ datorită umidităţii, iar dacă reziduul este de 5% rezultă că concentraţia alcoolică va scădea corespunzător, respectiv cu $\frac{5 \times 62,4}{100} = 3,120$ g şi în total cu $1,3+3,1=4,4\%$ deci concentraţia alcoolică maximă a produsului finit va fi 62,4—4,4+58,0 g/g. În cazul cînd reziduul este dublu, acelaşi calcul arată că concentraţia alcoolică va scădea cu $1,3+6,2=7,5$ şi va fi $62,4-7,5=54,9$ g/g. La aceste variaţii se adaugă şi cele datorite limitelor admise la alcoolul 70^c care sînt 62,00—64,14 g/g.

Ceh II, Pol, OAB. DAB/D determină conţinutul în alcool tot prin distilare, luînd precauţii pentru blocarea acizilor volatili şi îndepărtarea uleiurilor volatile şi stabilesc concentraţia alcoolică dependent de densitatea distilatului.

Ceh III diluează tinctura sau extractul fluid cu apă în proporţii diferite dependent de concentraţia declarată în alcool, şi anume: 1 ml produs de 70—100^c, 2 ml produs de 40—70^c, 5 ml produs 20—40^c, 10 ml produs 10—20^c şi 15 ml produs cu cel puţin 10^c se completează la 20—25 ml cu apă şi se adiţionează cu 8 ml toluen.

Scanned with OKEN Scanner

Amestecul se aduce într-un balon de 50 ml prevăzut cu un refrigerent ascendent de o construcţie specială care permite prinderea distilatului într-o biuretă.

Se reglează viteza de distilare la 1 ml în 3 minute şi se operează timp de 30 de minute.

Din volumul de distilat obţinut (d) şi volumul probei luat în lucru (b) se calculează concentraţia alcoolică (c) ţinînd seama că în amestecul ternar de alcool: toluen: apă, alcoolul reprezintă 0,412 părţi în volum.

$$c = \frac{0{,}412 \cdot d \cdot 100}{b}$$

Transformarea concentraţiei alcoolice din volume, în greutate se face cu ajutorul unui tabel.

Aparatul folosit ca şi modul de lucru este standardizat (fig. 33).

Ital şi DAB/D prevăd clarificarea distilatului cu talc sau carbonat de calciu şi filtrarea.

Dacă lichidul spumifică se recomandă adăugarea de acid fosforic sau sulfuric înainte de distilare, cu un mic exces de soluţie de clorură de calciu, parafină sau ceară.

Lichidele care conţin glicerol se vor dilua astfel încît reziduul distilării să conţină cel puţin 50% apă.

BP procedează în mod analog cu FR, determinînd atît densitatea, cît şi indicele de refracţie şi admite o abatere de 0,00007 (echivalent la 0,2 pe scala refractometrului de imersie).

Jap exprimă concentraţia alcoolică prin cifra de alcool care este numărul de milimetri de alcool deplasat cu carbonat de potasiu măsuraţi la 15° din distilatul obţinut din 10 ml tinctură, diluată cu 5 ml apă. Dependent de concentraţia alcoolică a produsului se distilă 7 ml cînd soluţia extractivă are o concentraţie alcoolică de aproximativ 30° şi 13 ml cînd are 80°. În distilat se adaugă 4—6 g carbonat de potasiu şi se lasă în repaus la 15° timp de 30 de minute.

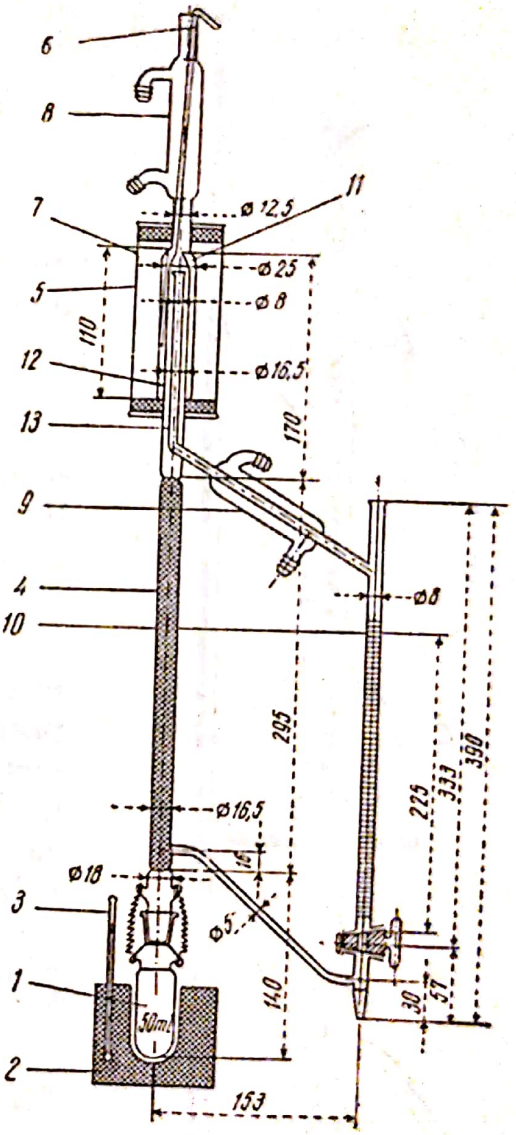


Fig. 33. Aparat pentru distilarea alcoolului după Ceh. III.

1 — rezervor; *2* — bloc pentru încălzire; *3* — termometru; *4* — refrigerent de aer protejat cu asbest; *5* — dispozitiv de refulare; *6* — capilar; *7* — manta din plastic; *8, 9* — refrigerent de apă; *10* — microbiuretă; *11* — închidere din plastic; *12* — deflegmator; *13* — tub colector.

Scanned with OKEN Scanner

Ca și la procedeul anterior soluțiile extractive alcoolice care conțin glicerol, substanțe volatile sau cînd spumifică, sînt prelucrate cum s-a arătat.

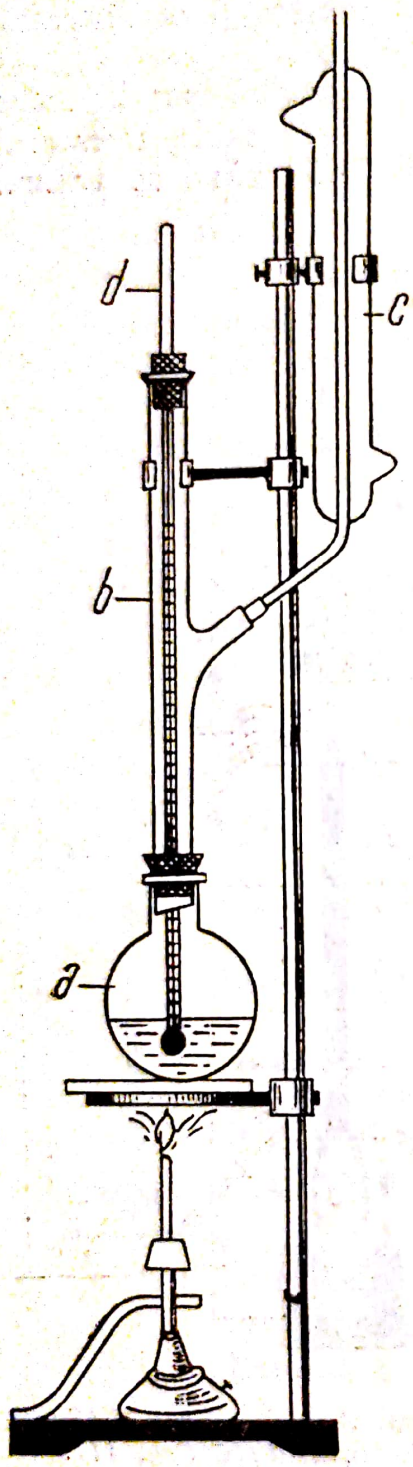


Fig. 34. Aparat pentru determinarea concentrației alcoolice după Sov.

a — recipient cu soluția extractivă; *b* — refrigerent cu aer; *c* — refrigerent cu apă; *d* — termometru.

Pentru transformarea cifrei de alcool în procente de alcool F. Graf (131) propune multiplicarea acestei cifre cu factorul 7,43 care însă conduce la rezultate diferite dependente de cantitatea de reziduu la evaporare. Din acest motiv W. Meyer (132) propune introducerea atît în formulă a cifrei de alcool (C), cît și a reziduului la evaporare (R), folosind formula:

$$x = \frac{7{,}43\ C \cdot 100}{100 - R}$$

D. Payer (133), pentru a simplifica determinarea, elimină faza distilării și stabilește cifra direct pe tinctură. Această cifră se multiplică cu coeficientul 14,86 pentru a se transforma în procente alcool (g/g).

Sov alături de metoda clasică a oficializat o metodă de determinare a concentrației alcoolice a tincturilor care constă în determinarea cu precizie a temperaturii de fierbere a tincturii. Modul de lucru este următorul:

Într-un balon cu fundul rotund (fig. 34) se introduc 40—50 ml soluție extractivă și piatră ponce, se montează tubul (2) se așază termometrul (4) cu rezervorul de mercur scufundat în lichid mai mult de jumătate și se montează refrigerentul la tubulura laterală (3). Se încălzește cu precauție pe sită de azbest cu un microarzător sau cu un reșou electric cu reostat pînă la 60—70° și se continuă încălzirea pînă la fierberea regulată a lichidului cînd temperatura devine stabilă cu variații de cel mult 0,10. Se corectează rezultatul obținut dependent de presiunea atmosferică, adăugînd sau scăzînd cîte 0,1° pentru fiecare fracțiune de 2,7 mm care este sub, respectiv peste presiunea de 760 mm.

La temperatura de fierbere aflată se caută concentrația v/v alcool % în tabelul 13.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 13

Temperatura de fierbere °C	% alcool în volume	Temperatura de fierbere °C	% alcool în volume	Temperatura de fierbere °C	% alcool în volume	Temperatura de fierbere °C	% alcool în volume
99,3	1	87,1	25	82,9	49	80,5	73
98,3	2	86,8	26	82,8	50	80,4	74
97,4	3	86,6	27	82,7	51	80,3	75
96,6	4	86,4	28	82,6	52	80,2	76
96,0	5	86,1	29	82,5	53	80,1	77
95,1	6	85,9	30	82,4	54	80,0	78
94,3	7	85,6	31	82,3	55	79,9	79
93,7	8	85,4	32	82,2	56	79,8	80
93,0	9	85,2	33	82,1	57	79,7	81
92,5	10	85,0	34	82,0	58	79,6	82
92,0	11	84,9	35	81,9	59	79,5	83
91,5	12	84,6	36	81,8	60	79,45	84
91,1	13	84,4	37	81,7	61	79,4	85
90,7	14	84,3	38	81,6	62	79,3	86
90,5	15	84,2	39	81,5	63	79,2	87
90,0	16	84,1	40	81,4	64	79,1	88
89,5	17	83,9	41	81,3	65	79,0	89
89,1	18	83,8	42	81,2	66	78,85	90
88,8	19	83,7	43	81,1	67	78,8	91
88,5	20	83,5	44	81,0	68	78,7	92
88,1	21	83,3	45	80,9	69	78,6	93
87,8	22	83,2	46	80,8	70	78,5	94
87,5	23	83,1	47	80,7	71	78,3	95
87,2	24	83,0	48	80,6	72		

Exemplul: dacă la presiunea atmosferică de 745 mm temperatura de fierbere a tincturii a fost de 80,4° se va adăuga la temperatura de fierbere găsită:

$$0{,}1 \cdot \frac{(760—745)}{2{,}7} = 0{,}55°$$

În cazul special al tincturii de valeriana eterată, se va evapora 80 ml tinctură la aproximativ 40 ml la o temperatură de 40°. Se va stabili apoi temperatura de fierbere a amestecului hidroalcoolic, iar concentrația alcoolică aflată în tabel se corectează multiplicîndu-se cu coeficientul 0,64 stabilit experimental. Pe același principiu se bazează și micrometoda lui H. Böhme și H. Hocke (134).

W. H. Hein, J. Krutzsch (135) au propus o metodă simplă de determinare a concentrației alcoolice bazată pe dilatarea inegală a lichidelor hidroalcoolice dependent de concentrația alcoolică. Operația este condusă într-un aparat denumit alkrumetru care constă dintr-un vas prevăzut cu o tubulură prin care pătrunde în tinctură un termometru. Vasul se umple complet cu lichidul alcoolic, se închide cu un dop pre-

Scanned with OKEN Scanner

văzut cu un tub gradat cu două cote. Se încălzește vasul pînă ce nivelul lichidului se ridică întîi pînă la prima cotă, apoi pînă ce atinge a doua cotă și se notează diferența între temperaturile respective (fig. 35). La această diferență corespunde concentrația alcoolică a tincturii dacă reziduul la evaporare este sub 2%. În cazul în care reziduul la evaporare este mai mare, concentrația alcoolică se corectează adăugînd a 10-a parte din reziduul la evaporare. Astfel, dacă reziduul la evaporare este de 5%, la concentrația alcoolică aflată în tabelul care însoțește aparatul, se adaugă 0,5% g/g.

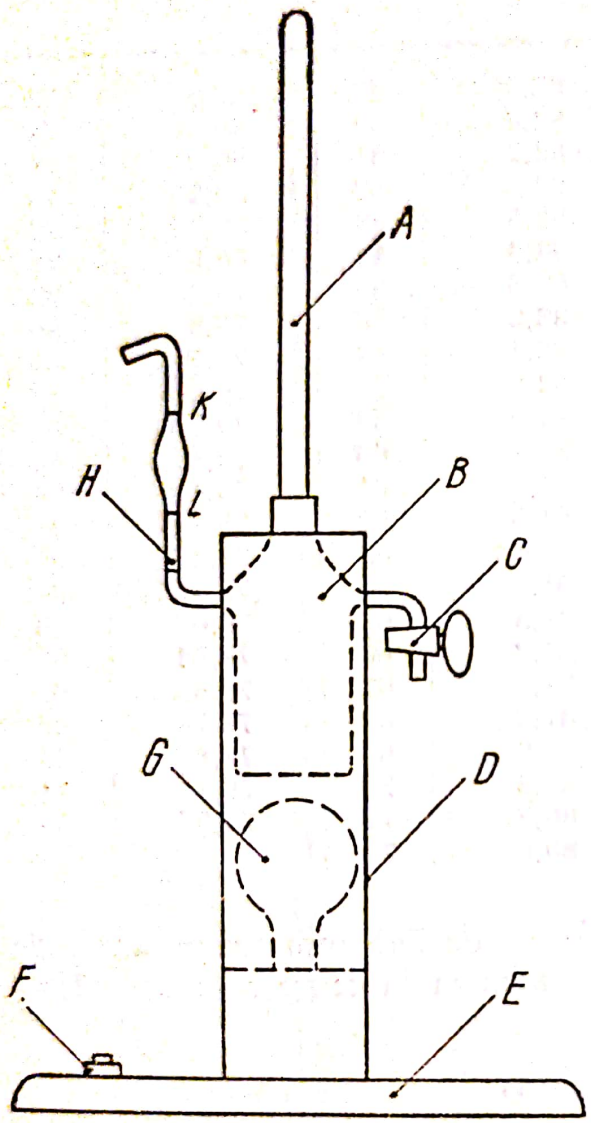


Fig. 35. Alkrumetru.

A — termometru; *B* — vas de sticlă de 100 ml; *C* — robinet; *D* — cilindru; *E* — soclu; *F* — șalter; *G* — bec electric; *H* — tubulură laterală; *K* — și *L* — cote.

Alte procedee de determinare a concentrației alcoolice în tincturi sînt bazate pe indicele de refracție.

W. Wisniewski și colab. (136), precum și R. Fischer, F. Kolmayr (137) propun un procedeu de determinare a indicelui de refracție al amestecului de benzen cu alcoolul deplasat din tinctură cu carbonat de potasiu anhidru. Metoda necesită dependent de tinctură și o defecare anterioară cu apă (gențiană, colchic, calam, digitală), cu apă și azbest (ardei, colocint, absint, scilă, valeriană), cu hidroxid de sodiu soluție 10% (lobelia, ipeca, nucă vomică, sabadila), cu soluție saturată de acetat de plumb (aloe, benzoe, mira, quilaia, aconit, arnică, asa fetida, cardamom, catehu, camomila, cinamom, strofant, tormentila, zinghiber, beladonă) sau cu soluție saturată de acid picric (china, opiu).

Alt procedeu se bazează pe determinarea densității (d) și reziduului la evaporare (R). Considerînd densitatea reziduului 1,33 se aplică următoarea formulă propusă de H. Wratschko (138):

$$x = \frac{d \cdot 100 - (R \cdot 1{,}33)}{100 - R}$$

Asemenea formule au propus şi alţi autori: P. Balavoina (139); N. Schoorl (140); A. Sarsunova şi colab. (141). Balavoina propune o formulă de calcul în care ţine seama de concentraţia aparentă a tincturii (Ca) obţinută prin determinarea densităţii tincturii şi a concentraţiei alcoolice corespunzătoare din tabelul Windish, considerînd tinctura ca pe un amestec de apă cu alcool, în formulă introduce şi reziduul ‰ (R):

$$C = Ca + \frac{10\,R}{Ca}$$

N. Schoorl foloseşte densitatea alcoolului la preparare (DA) şi densitatea tincturii (DT) şi introduce în formula de calcul reziduul % (r) şi o corecţie a densităţii (v) (datorită reziduului) care variază între 0,0027 şi 0,0046 dependent de tinctură:

$$DA = DT + (r \cdot v)$$

A. Sarsunova stabileşte concentraţia alcoolică v/v introducînd în calcul: densitatea apei (DH_2O) şi a tincturii (DT), precum şi indicele de refracţie a apei (n. D) şi a tincturii (n. DT).

$$C = (n \cdot DT - n \cdot D) \cdot 1000 \cdot (DH_2O - DT) \cdot 360$$

Altă grupă de metode se bazează pe determinarea alcoolului prin reacţia de oxidare cu bicromat de potasiu în prezenţa acidului azotic şi titrarea iodometrică a excesului de bicromat (142); (143).

O privire de ansamblu cuprinzătoare asupra determinării alcoolului în lichidele alcoolice prin procedee de oxidare a prezentat P. Wintgens (142).

O. N. Karpow (144) debarasează produsele de substanţele balast cu oxid de aluminiu şi cărbune.

Alt procedeu îl constituie aşa-numita „probă de cloroform" propusă de W. Peyer, F. Diepenbrock (145) care constă în amestecarea tincturii cu cloroform în părţi egale şi compararea nivelului liniei de separare cu acela al unui amestec preparat din cloroform cu o tinctură martor.

Metoda a fost modificată de W. Winkler (146) în sensul că stabileşte pentru fiecare tinctură cantitatea care se amestecă limpede cu 1 ml cloroform.

Procedeul a fost oficializat în Hung care îl foloseşte pentru caracterizarea tincturilor. Hung prevede că la 1 ml cloroform se adaugă 3,0—3,2 ml tinctură de beladonă; 3,5—3,7 ml tinctură de ardei, de nucă vomică sau de valeriană; 3,4—3,6 ml tinctură de ipeca sau tinctură de saponaria; 3,6—3,8 ml tinctură de ratania; 3,7—3,9 ml tinctură de valeriană eterată; 3,9—4,1 ml tinctură de portocale.

În unele cazuri, în loc de 1 ml cloroform se foloseşte un amestec de 1 ml cloroform şi 0,5 ml alcool absolut (tinctura veratri 3,9—4,1 ml)

Scanned with OKEN Scanner

sau 1 ml cloroform şi 2 ml alcool absolut (tinctura amară: 1,5—1,7 ml) sau 1 ml cloroform şi 1 ml apă (tinctura de benzoe: 3,1—3,3 ml; tinctura de cantaride 2,5—2,7 ml).

L. T. Ikamov şi E. Ispailov (247) propun pentru decelarea de cantităţi foarte mici de alcool următorul procedeu: o porţiune de distilat (1 ml) se tratează cu 0,2 ml NaOH soluţie 5%, 10—12 picături soluţie iod-iodurat şi o picătură de anilină. Amestecul se încălzeşte la fierbere şi mirosul (izonitril se compară cu al unor martori preparaţi cu cantităţi cunoscute de alcool. Sensibiltatea reacţiei este de 31 gamma la o diluţie de 1 : 6 400.

Determinarea reziduului la evaporare

FR prevede în cadrul monografiei de generalităţi *Tincturae* evaporarea a 10,00 g tinctură la sicitate pe baia de apă într-o fiolă de cîntărire cu diametrul de 4 cm şi înălţimea de 2 cm; reziduul se usucă trei ore la 100—105°. Acelaşi procedeu este indicat la monografia de generalităţi *Extracta* unde se recomandă să se ia în lucru 2,000 g extract fluid.

Acest procedeu diferă de cel prevăzut în alte farmacopee prin faptul că se precizează dimensiunile vasului în care se execută operaţia şi se standardizează durata menţinerii în etuvă la 100—105°. Prin aceste precizări determinarea reziduului la evaporare este reproductibilă, deoarece suprafaţa de contact cu aerul şi durata de menţinere în contact cu aerul a reziduului este constantă, evitîndu-se în acest fel variaţiile în greutate de la o probă la alta, ca urmare a oxidării diferite a reziduului.

Reziduul la evaporare este o caracteristică a fiecărei soluţii extractive. FR VIII prevede o limită minimă care este indicată în tabelul 14.

După cum se observă în tabelul 14, FR VIII prevede un reziduu la evaporare minim chiar la tincturile sau extractele fluide care la preparare necesită uneori diluări pentru a se încadra în prevederile FR privitoare la conţinutul în principii active. În unele cazuri cînd produsul vegetal este mai bogat în principii active, prin diluare, reziduul intră sub cantitatea minimă. În alte cazuri dimpotrivă, cînd produsul vegetal este sărac în principii active, industria pentru a se încadra în prevederile farmacopeei române pentru conţinutul în principii active foloseşte cantităţi mai mari de drog vegetal şi soluţia extractivă prezintă un reziduu mult mai mare. O rezolvare parţială a acestei probleme a constat din reconsiderarea în FR IX a reziduului la evaporare a unor tincturi. Uneori reziduul la evaporare este crescut datorită glicerolului utilizat la preparare (extractul fluid de China).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14

Denumirea produsului	Concentrația alcoolică la preparare v/v	Concentrația alcoolică la preparare g/g	Concentrația alcoolică în produs g/g minimum	Reziduul la evaporare g % minimum
Extractum Boldi fluidum	80	73,5	55	14
Extractum Chamomillae fluidum	55	47,2	33	20
Extractum Chinae fluidum	70	62,4	34	30
Extractum Colae fluidum	70	62,4	49	9
Extractum Crataegi fluidum	70	62,4	44	15
Extractum Frangulae fluidum	80	73,5	54	18
Extractum Hydrastidis fluidum	70	62,4	41	22
Extractum Viburni fluidum	60	52,1	35	14
Tinctura Aconiti	70	62,4	58	1,5
Tinctura Aurantiorum	70	62,4	53	4,5
Tinctura Belladonae	70	62,4	55	1,5
Tinctura Chinae	70	62,4	53	5,0
Tinctura Colae	70	62,4	55	1,8
Tinctura Croci	70	62,4	53	3,6
Tinctura Digitalis	70	62,4	54	2,5
Tinctura Eucalypti	70	62,4	54	2,3
Tinctura Gentianae	70	62,4	54	4,5
Tinctura Ipecacuanhae	70	62,4	56	1,5
Tinctura Opii	70	62,4	55	4,75
Tinctura Ratanhiae	70	62,4	54	4
Tinctura Rhei	70	62,4	54	5
Tinctura Strychni	70	62,4	58	1,5
Tinctura Valerianae	70	62,4	52,5	2,6

Determinarea pierderii prin uscare

Se aplică la extractele moi și uscate care conțin proporții de umiditate relativ mici față de tincturi și extractele fluide. FR prevede ca la determinarea pierderii la uscare a extractelor moi, 1 g din extractul moale să se amestece cu 2 g nisip și să se mențină 3 ore la 100—105°, iar extractele uscate să se mențină 3 ore la 100—105° fără a se mai amesteca cu nisip. Uscarea amestecului de extract moale cu nisip se face regulat fără formarea de cruste care împiedică evaporarea solventului.

Pierderea prin uscare este pentru extractele moi de cel mult 20% și pentru extractele uscate, de beladona și nucă vomică de cel mult 3%, iar pentru extractele uscate de china, frangulă, hiosciam, licviriție, opiu și ratania, de cel mult 5%.

Atît reziduul la evaporare, cît și pierderea la uscare se pot efectua prin iradiere cu raze infraroșii cînd timpul de uscare este de numai 20—30 de minute (147).

Scanned with OKEN Scanner

Un studiu asupra condiţiilor pentru uscarea reziduurilor a fost întreprins de M. Melichar (148), care arată că durata de uscare trebuie să fie de 2 ore la 105°. Cantitatea de produs luat în lucru trebuie să ducă la un reziduu uscat de aproximativ 0,15 g, deoarece cantităţile mai mici de produs duc la rezultate eronate.

Nord prevede pentru această operaţie mai multe variante care sînt recomandate, după caz, în monografiile individuale:

— uscare la o temperatură dată: *o oră* la ± 3° faţă de temperatura indicată;

— uscare în exsicator: *o zi;*

— uscare în vid la 20 mmHg: *o zi;*

— uscare în vid la 20 mmHg; *o oră* la ± 5° faţă de temperatura indicată;

— calcinare la 800—850° timp de 10 minute şi repetarea operaţiei pînă ce diferenţa nu depăşeşte 0,0005 g la toate determinările.

Determinarea cantitativă a principiilor active

În acest capitol se face o trecere în revistă a procedeelor cu caracter general şi a procedeelor folosite în farmacopee.

Determinarea alcaloizilor

Pentru determinarea alcaloizilor din soluţiile extractive, farmacopeele, cu puţine excepţii, prevăd metode volumetrice, aplicate în acelaşi scop şi la produsele vegetale respective, la care pentru simplificare se fac obişnuit trimiteri. Aceste metode sînt expuse în partea a III-a a acestei lucrări la preparatele respective. În cadrul acestui capitol vor fi făcute unele consideraţii generale. Pe cînd la dozarea alcaloizilor (ca şi a altor substanţe active) din produsul vegetal este necesară extracţia anterioară cît mai completă, la soluţiile extractive alcaloizii sînt deja extraşi în soluţie şi urmează numai să fie stabilită cantitatea lor. Determinarea chimică direct în soluţia extractivă nu este însă posibilă din cauză că alcaloizii se află sub formă de săruri sau de complecşi cu diferite taninuri, iar de altă parte alături de alcaloizi se mai află alte substanţe, care împiedică dozarea directă. Din acest motiv se preconizează întîi o separare a alcaloizilor în stare cît mai pură din amestecul de substanţe în care se află în soluţia extractivă. Această separare se bazează pe proprietatea alcaloizilor bază de a fi solubili în diferiţi solvenţi organici şi insolubili în apă, şi respectiv a sărurilor de alcaloizi care sînt solubile în apă şi greu solubile în dizolvanţi organici. În acest mod, lucrînd cu solvenţi nemiscibili, de exemplu apă şi cloroform, alcaloizii pot fi separaţi după nevoie în una din faze. Soluţiile extractive avînd în general o

Scanned with OKEN Scanner

anumită concentrație alcoolică, separarea celor două faze nemiscibile este mai puțin netă, de aceea se prevede, în general, îndepărtarea parțială a alcoolului prin evaporare la cald. Concentrarea se face pe baia de apă, cînd uneori apar precipitate în care sînt antrenați și alcaloizi. În vederea extracției cu solventul organic soluția obținută se alcalinizează cînd alcaloizii trec în baze insolubile în apă și în soluții alcaline, cu unele excepții (morfina, cefelina).

Uneori alcaloizii antrenați în precipitatul care se formează la concentrarea soluției extractive sînt cedați greu și incomplet la extracția cu cloroform. Pentru a se evita acest neajuns se recomandă ușoara acidulare a soluției extractive înainte de concentrare, cînd alcaloizii trec în „sare solubilă" în apă și rămîn în soluție. La alcalinizare precipită sub formă de „alcaloizi bază" fără a fi încorporați în precipitatul celorlalte componente.

Alcalinizarea se face obișnuit cu amoniac, eliberarea alcaloidului (Alc) avînd loc după reacția:

$$Alc—HCl + NH_4OH \longrightarrow NH_4Cl + H_2O + Alc$$

Extracția din soluția apoasă a alcaloizilor cu solventul organic depinde de natura solventului și implicit de coeficientul de partiție al alcaloidului în cele două faze. Din acest motiv pentru o extracție totală sînt necesare 2—5 extracții succesive cu solventul potrivit (eter, cloroform etc.).

FR prevede atît numărul extracțiilor, cît și cantitatea de solvent necesară. După o perioadă de agitare în pîlnia de separare se ia în lucru o cotă parte din solventul care s-a separat. Uneori separarea nu este atît de netă formîndu-se la suprafața de contact dintre solvent și soluția apoasă alcalină, o emulsie. Din acest motiv nu se poate lucra cu întreaga cantitate de solvent.

Faptul că din cantitatea totală de solvent folosit, se ia numai o cotă parte, corespunzătoare la o cantitate mai mică de soluție extractivă luată în lucru, poate să antreneze erori în plus. Aceste erori sînt datorite următoarelor cauze: cantitatea de solvent luată în lucru se cîntărește obișnuit pe o balanță farmaceutică, iar în cursul cîntăririi și manipulării o mică parte din solvent se evaporă și soluția se concentrează.

Aceste erori ar putea fi evitate dacă după extracția cu dizolvant a alcaloizilor din soluția alcalină ar fi posibil să se ia în lucru toată soluția cu care se face extracția, corespunzătoare întregii cantități de lichid extractiv luat în lucru. Acest lucru este adesea posibil.

Ca solvenți organici se folosesc: eterul, cloroformul sau amestecul de eter-cloroform și eter cu etanol sau cu alcool izopropilic etc., dependent de solubilitatea alcaloidului de extras.

Scanned with OKEN Scanner

Se extrag cu eter alcaloizii din preparatele de: aconit, beladonă, coca, hidrastis, hiosciam, ipeca, lobelia, stramoniu, veratru; cu cloroform: alcaloizii din preparatele de cola şi nucă vomică; cu amestec de eter-cloroform alcaloizii din China, cola şi nucă vomică.

Deoarece în solventul organic se dizolvă şi o cantitate din soluţia apoasă alcalină, FR recomandă o spălare cu apă şi apoi o deshidratare a acesteia cu sulfat de sodiu anhidru sau cu pulbere de tragacanta (foarte fin pulverizată) prin agitare puternică. Tragacanta se îmbibă şi fixează cantitatea mică de apă din amestec. Acest lucru este necesar pentru a se obţine o soluţie clară de dizolvant. În cazul că dizolvantul nu este clar la o agitare mai îndelungată se mai adaugă 0,5 g tragacanta peste cantitatea prescrisă în metodă.

W. Wişniewski (404) atrage atenţia asupra influenţei utilizării în scop de deshidratare a tragacantei la dozarea alcaloizilor tropanici.

Solvenţii folosiţi trebuie să fie liberi de peroxizi şi de aciditate liberă. B. Samdahl şi Eva Hadler Vihovde arată că dacă, de exemplu, eterul folosit era pur, extractul de nucă vomică conţinea 13,23% alcaloizi, în timp ce dacă era impurificat cu 0,025% peroxizi, rezultatul apărea 11% alcaloizi; la o impurificare cu 0,05% peroxizi se găseau aproximativ 5% alcaloizi, iar la o impurificare de 0,10% peroxizi nu se mai găseau deloc alcaloizi.

După extracţie solventul organic nu conţine numai alcaloidul în stare pură, ci poate să mai conţină şi alte substanţe solubile în solventul respectiv, de exemplu: clorofilă, baze volatile, substanţe grase. Aceste substanţe jenează determinările şi de aceea trebuie să fie eliminate.

Grăsimile sînt în mod obişnuit în cantităţi foarte mici şi numai ca urmare a unei preparări defectuoase cînd produsul vegetal nu a fost suficient degresat. În acest caz, soluţia extractivă se prelucrează diferit — aşa cum se va arăta mai departe pentru soluţiile care conţin clorofilă.

Aceste soluţii extractive sînt alcalinizate, concentrate şi după răcire extrase cu eter. Soluţia eterică se separă în altă pîlnie de separare şi se extrage cu apă acidulată. Clorofila şi substanţele grase, eventual rezinele, rămîn în soluţia eterică, iar alcaloizii (şi în unele cazuri şi alte baze organice) trec sub formă de săruri în soluţia apoasă acidă. Soluţia se separă, se alcalinizează şi se extrage cu solventul organic potrivit după care se procedează, după caz, la îndepărtarea bazelor organice volatile.

Pentru aceasta soluţia este evaporată pe baie la sicitate şi reziduul se menţine la 100—105° timp de 60 de minute sau bazele volatile se îndepărtează prin distilarea dizolvantului, după care reziduul se mai ia în două rînduri cu cantităţi mici de dizolvant sau alcool, care se distilă, cînd şi bazele volatile sînt antrenate cu vapori. În acest mod se

Scanned with OKEN Scanner

poate ajunge la o puritate satisfăcătoare pentru ca alcaloizii separaţi să poată fi dozaţi.

În unele cazuri, pentru o purificare mai avansată, alcaloizii din solventul organic se extrag cu apă acidulată, după care se alcalinizează şi se extrag alcaloizii din nou cu dizolvant organic.

Pentru titrare alcaloizii obţinuţi ca reziduu după evaporarea dizolvantului, se dizolvă într-o cantitate mică de alcool, alcool-eter sau alcool metilic şi se titrează cu acid N/50 sau N/100 sau se tratează cu un exces de acid N/50 sau N/100 şi se retitrează excesul cu hidroxid de aceeaşi normalitate. Ca indicator se foloseşte roşul de metil sau un amestec de indicatori (roşu de metil şi albastru de metilen). Pentru a avea un viraj net la titrare este necesar ca soluţia de titrat să nu conţină mai mult de 25% alcool. Din acest motiv după titrare soluţia se diluează cu apă proaspăt fiartă şi răcită şi se titrează mai departe pînă la viraj. Iniţial soluţia nu poate fi diluată cu apă întrucît ar precipita alcaloizii insolubili în apă, în unele cazuri titrarea se efectuează în prezenţa unei mici cantităţi de cloroform sau eter pentru a se realiza viraje mai nete. Din soluţia titrată, alcaloizii se pot extrage după alcalinizare cu eter sau cloroform, în vederea identificării.

În afara acestui procedeu general de dozare a alcaloizilor FR prevede la unele preparate obţinute prin extracţie determinări colorimetrice (corn al secarei, opiu) şi chiar gravimetrice (cola).

Determinările colorimetrice folosesc pentru aprecierea concentraţiei, compararea cu soluţii-etalon cu o concentraţie egală cu a probei de analizat supusă colorimetrării.

Raportul extincţiilor obţinute pentru proba de analizat şi etalon trebuie să fie egal cu unitatea sau să difere în plus sau minus cu limita admisă în FR.

În partea a III-a a lucrării sînt prezentate metodele specifice pentru determinarea alcaloizilor în preparatele obţinute prin extracţie pentru fiecare produs în parte.

Determinarea glicozidelor

Glicozidele, dependent de natura lor, pot fi determinate după hidroliza acidă sau enzimatică, printr-un procedeu care dozează agliconul sau restul de zahăr.

In mod obişnuit se recurge la separarea prin extracţie a glicozidului din soluţia extractivă, hidroliza lui şi determinarea printr-un procedeu oarecare a agliconului. Pentru determinarea glicozidelor există procedee asemănătoare specifice unui anumit grup de glicozide: cardiotoxice, metilantrachinonice etc., care se aplică la toate preparatele obţinute prin extracţie din produse vegetale cu acelaşi tip de glicozide. În cazul gli-

Scanned with OKEN Scanner

cozidelor cardiotoxice se preferă determinarea activității biologice, deoarece cuprinde toate glicozidele și agliconii corespunzători (geninele) care sînt mai puțin activi, în timp ce în analizele chimice toate glicozidele fiind exprimate în digitoxină dau comparativ rezultate mai mari.

Determinarea glicozidelor cardiotoxice

Pentru determinarea chimică a glicozidelor cardiotoxice s-au prelucrat metode colorimetrice bazate pe reacția grupului metilen activ din ciclul lactonic cu acid picric (Baljet), nitroprusiat de sodiu (Legal), cu acid 3,5-dinitrobenzoic sau cu p-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric concentrat (Keller-Kiliani).

În amestecuri de glicozide și în prezența altor substanțe, așa cum este cazul preparatelor obținute prin extracție, determinările colorimetrice necesită condiții speciale de lucru.

Așa de exemplu, în cazul determinării prin metoda Baljet, acidul picric reacționează în afară de digitoxină, gitoxină, g- și k-strofantozid și cu glicozidul inactiv diginina, cu glucoza și celelalte zaharuri, precum și cu alcoolul. Din aceste motive soluțiile extractive nu trebuie să mai conțină alcool și trebuie să fie defecate cu acetat de plumb, excesul de ioni de plumb sînt îndepărtați prin precipitare cu soluție de fosfat disodic; în continuare glicozidele sînt hidrolizate cu acid clorhidric, geninele sînt extrase cu cloroform și se dozează colorimetric cu unul din reactivii citați.

Menționăm că reacția Legal are loc în soluție apoasă numai cu glucozidele din preparatele obținute din strofant, iar cu glicolizedele din preparatele de digitala și convalaria are loc numai în soluție piridinică.

În partea a III-a a lucrării sînt prezentate metodele de dozare specifice fiecărui preparat care conține glicozide cardiotoxice.

Determinarea glicozidelor oximetilantrachinonice

Pentru determinarea oximetilantrachinonelor, farmacopeele prevăd metoda colorimetrică bazată pe reacția de colorare cu alcalii (Bornträger). Această reacție este dată numai de antrachinonele libere, în care scop se recurge la o hidroliză acidă, urmată de oxidarea derivaților antranolici la derivați antrachinonici.

Modul de lucru descris la preparatele obținute din frangula, în partea a III-a a lucrării, este aplicabil la toate produsele cu oximetilantrachinone.

FR VII prevedea o metodă gravimetrică: glicozidele erau extrase prin încălzire la reflux timp de 150 de minute cu cloroform în pre-

Scanned with OKEN Scanner

zența acidului sulfuric soluție 20%. Cloroformul separat se distilă și reziduul se cîntărește.

Determinarea gravimetrică după FR VII dădea rezultate mai mari decît determinările colorimetrice.

Menționăm că rezultatele obținute prin indiferent ce metodă chimică nu se suprapun pe rezultatele determinărilor biologice (vezi și preparate obținute din aloe, frangula, revent).

Determinarea saponinelor

Datorită faptului că natura saponinelor este puțin cunoscută, pentru a se putea efectua o determinare chimică, s-a recurs pentru evaluarea preparatelor cu saponine la metode biochimice sau fizice.

Între metodele biochimice cea mai frecvent utilizată este metoda hemolitică bazată pe proprietatea saponinelor de a modifica membrana eritrocitelor în așa măsură încît permite difuzarea hemoglobinei în mediul înconjurător. În parte acest fenomen se datorează modificărilor în structura membranelor eritrocitare ca urmare a fixării de către saponine a colesterolului. Cum însă există și saponine hemolitice care nu formează complecși insolubili cu colesterolul, în acest mecanism al hemolizei intervin și alți factori.

Exprimarea se face în „indice hemolitic" (I. H.) propus de R. Kobert (149) care este diluția produsului capabilă să hemolizeze 10 ml suspensie de eritrocite 1% sau în „unități Helv" ce reprezintă activitatea hemolitică a 0,01 g standard de saponină. Unitatea Helv indică de cîte ori un preparat este mai activ hemolitic decît 0,01 g saponină standard, cu alte cuvinte de cîte ori este mai mare volumul de suspensie de eritrocite care pot fi hemolizate de 1 g preparat în comparație cu 0,01 g standard de saponină.

Suspensia de eritrocite se prepară astfel: într-un balon cu gît larg și dop de sticlă se aduce 1/10 din volumul său soluție de citrat trisodic 3,56%. Se umectează pereții interni, se introduce sînge de vită proaspăt recoltat și se agită obținîndu-se suspensia concentrată. Aceasta se poate conserva la 2—4° cel mult 8 zile. Cînd se efectuează controlul se prepară o suspensie de sînge astfel: 1 ml de suspensie concentrată se amestecă cu 50 ml soluție tampon pH=7,4. Suspensia de sînge citratat prezintă avantaje față de sîngele defibrinat (150).

O altă metodă biologică se bazează pe acțiunea toxică a saponinei asupra unor viermi: *Tubifex* Lamarck. Exprimarea se face în „unități Tubifex" care reprezintă raportul între cantitatea de standard (S) și

cantitatea de preparat (p) în mg care, în curs de 60 de minute acţionează mortal asupra a 50% din viermii *Tubifex* experimentaţi:

$$UT = \frac{S}{p} \cdot K$$

în care:

K este constanta standardului, respectiv media valorilor obţinute cu standardul de saponină pe un mare număr de determinări pe diferite probe de *Tubifex*. Standardul de saponină „BS" are K = 2 000 (151).

Altă metodă biologică foloseşte pentru testul biologic viermii *Enchytraeus albidus* Henle (152, 154). Metoda se bazează pe faptul că dacă aceşti viermi sînt menţinuţi timp de 24 de ore la 18—24° în soluţie Ringer modificată (cu micşorarea conţinutului în clorură de sodiu la 0,50%), în prezenţa saponinelor, apar la viermi, la o anumită concentraţie, modificări morfologice manifestate prin contracţii caracteristice. Exprimarea se face în unităţi biologice în comparaţie cu o soluţie standard de digitonină. O soluţie care conţine 1 mg digitonină în 100 ml are 100 unităţi biologice.

Alte metode biologice se bazează pe modificările celulelor epidermei la *Rhoeodiscolor* Hance (155), pe acţiunea toxică asupra peştilor sau asupra larvelor de broască (156).

Standardul folosit în mod obişnuit este saponina, preferabil obţinută din produsul vegetal respectiv. Uneori se foloseşte acidul dezoxicolic care ar prezenta avantajul că duce la rezultate reproductibile independente de vechimea sîngelui (157, 158).

Soluţiile produsului de testat, de saponină standard şi suspensia de eritrocite, sînt diluate cu soluţie izotonică tampon de fosfaţi (150). P. A. Runge (160) propune soluţia de clorură de sodiu izotonică tamponată, adoptată şi de FR IX la produsele vegetale.

Metodele fizice se bazează pe activitatea de suprafaţă a saponinelor, care se manifestă prin spumificare. Numărul acestor procedee este mare şi se poate grupa în procedee care măsoară volumul spumei, respectiv înălţimea stratului de spumă obţinut la agitarea unei soluţii de saponină în anumite condiţii. Această cifră este denumită „indice de spumă" sau „cifră de spumă" (161, 162, 163); există şi procedee care stabilesc conţinutul în saponine după numărul de picături de amestec acetonă: alcool izoamilic (2:1) necesar pentru a sparge spuma unui produs cu saponine după agitare, în curs de un minut (164, 165).

Altă metodă bazată tot pe tensiunea de suprafaţă constă în determinarea acesteia cu ajutorul unui stalagmometru (166) sau a unui aparat Suyden cu două capilare şi manometru care elimină orice factor subiectiv (167).

O altă metodă fizică de determinare a saponinelor se bazează pe tendinţa de adsorbţie a acestora pe unii coloranţi. O. E. Schultz şi

Scanned with OKEN Scanner

E. Barthold (168) au folosit soluţia de violet de metil în cloroform (1,125 g : 500).

Ca urmare a acestui fenomen extincţia soluţiei de violet de metil la FS=430 nm scade pe măsură ce concentraţia în saponină creşte, devenind de 10 ori mai mică în prezenţa unui volum egal de soluţie 1% saponină standard.

Mai există şi alte metode colorimetrice (169, 126, 127) şi gravi metrice (170).

FR, Franc, Ital, USP nu prevăd determinarea saponinelor.

Nord stabileşte capacitatea de spumificare după grosimea stratului de spumă. Proba se efectuează în soluţie tampon pH=5 care conţine în 1 000 ml apă: 5,718 g biftalat de potasiu; 1,272 g fosfat monopotasic şi 2,253 g fosfat bisodic cu $2H_2O$.

Ceh II prevede o diluţie limită la care soluţia obţinută introdusă într-un cilindru gradat de 100 ml cu diametrul de 3 cm trebuie după 5 minute de agitare şi 60 de minute repaus să mai prezinte un inel de spumă la suprafaţă. Ceh III înlocuieşte această metodă cu determinarea indicelui hemolitic, folosind ca standard saponina de primula cu un indice hemolitic de 1 000 I.H./g.

Modul de prelucrare a soluţiei extractive în vederea determinării este indicat pentru fiecare caz în parte la monografia respectivă.

Se prepară concentraţii din soluţia extractivă şi din etalon, descrescînd cu 50% în modul următor: în două şiruri de cîte 5 eprubete (pentru preparatele de Verbascum se iau 7 eprubete) se pipetează de la a doua pînă la ultima eprubetă cîte 1 ml soluţie de tampon fosfat. În primul şir se pipetează în prima şi a doua eprubetă cîte 1 ml extract; din eprubeta a 2-a după omogenizare se absoarbe în aceeaşi pipetă 1 ml care se aduce în a treia eprubetă şi după omogenizare se absoarbe din această eprubetă 1 ml şi se trece în a 4-a eprubetă. Se procedează în acelaşi mod pînă la ultima eprubetă, din care 1 ml se îndepărtează. În al doilea şir de eprubete se introduce în primele 2 eprubete cîte 1 ml soluţie standard de saponină şi se procedează mai departe ca la primul şir de eprubete. În fiecare eprubetă din ambele şiruri se pipetează cîte 1 ml suspensie de eritrocite (8 ml sînge spălat şi soluţie tampon pentru standard de saponină; tampon de fosfaţi pînă la 250 ml). Se omogenizează şi se lasă în repaus o oră, se agită din nou şi după 3 ore se stabileşte concentraţia de extract şi de standard care prezintă hemoliză totală, respectiv dacă amestecul este roşu şi limpede cu excepţia verbascului a cărui extract este de obicei tulbure.

Din soluţia extractivă şi din soluţia etalon se prepară concentraţii egale cu cele la care în proba preliminară s-a obţinut hemoliza şi apoi concentraţii descrescînde cu 16,7% în modul următor:

Scanned with OKEN Scanner

Se pregătesc două şiruri de cîte 7 eprubete în care se pipetează cîte 1 ml soluţie tampon. În primul şir se pipetează în prima eprubetă 1 ml soluţie extractivă diluată (sau nediluată, dacă hemoliza a avut loc în prima eprubetă în proba prealabilă), iar în a doua eprubetă 5 ml. După omogenizare se absoarbe în pipetă 5 ml din eprubeta a 2-a şi se trece în a 3-a şi aşa mai departe pînă la ultima eprubetă, din care în final se îndepărtează 5 ml.

În al doilea şir de eprubete se procedează la fel cu soluţie etalon de saponină. După aceasta se aduce în fiecare eprubetă cîte 1 ml suspensie de sînge (aceeaşi concentraţie ca şi în proba iniţială). Se agită imediat, după 3 ore şi după 18 ore. După 24 de ore se stabileşte concentraţia la care s-a produs hemoliza cu ajutorul tabelului 15 (determinarea propriu-zisă) şi se calculează indicele hemolitic după formula:

$$S + \frac{s}{d}$$

în care:

S = indicele hemolitic al standardului de saponină (1 g);
s = concentraţia (mg/ml) standardului de saponină la care s-a observat hemoliza totală;
d = concentraţia soluţiei extractive (mg/ml) la care s-a observat hemoliza totală.

Sov prevede diluţia limită la care soluţia izotonizată cu clorură de sodiu produce hemoliza totală a suspensiei 2% de sînge defibrinat. DAB/D prevede determinarea indicelui hemolitic, respectiv al numărului de mililitri de amestec constituit din acelaşi volum de sînge de vită citratat diluat şi soluţie test sau standard, respectiv o diluţie a acestora cu tampon fosfatat izotonic care în anumite condiţii de lucru este hemolizat de 1 g produs în curs de 24 de ore.

În ceea ce priveşte modul de lucru DAB/D prevede o serie de opt diluţii în progresie artimetică preparate astfel: în primul balon se introduc 2 ml soluţie standard. În balonul 2 se amestecă 10 ml soluţie standar şi 2 ml tampon fosfat. Din acest amestec se prelevează 10 ml şi se amestecă în balonul 3 cu 2 ml tampon fosfat. Operaţia se repetă astfel încît în balonul 1 se află 2 ml soluţie standard, iar în baloanele 2—8 cîte 2 ml diluţii ale acesteia.

În acelaşi mod se prepară alte două serii de diluţii. În fiecare din cele 24 de baloane se adaugă cîte 2 ml sînge citratat diluat de vită şi se omogenizează imediat, după 30 de minute şi după 6 ore. După alte 16 ore se cercetează acele amestecuri care nu prezintă nici o tulbureală sau chiar dacă au un sediment (constituit din stroma eritrocitelor) aceasta se depune imediat. Din aceste amestecuri se va cerceta în cadrul fiecăreia din cele trei diluţii acel amestec care are concentraţia de etalon

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 15

Determinarea prealabilă						Determinarea propriu-zisă					
Succesiunea eprubetelor				Concentrația în eprubete mg/ml	S-a instalat hemoliza totală la determinarea prealabilă	Concentrația mg/ml în eprubetă					
Standard	Fl. Verbasci	Herba herniariae	Radix primula		I	II	III	IV	V	VI	VII
	I	I		8,00	8,00	6,67	5,56	4,63	3,86	3,22	2,68
	II	II		4,00	4,00	3,33	2,78	2,31	1,93	1,61	1,34
	III	III		2,00	2,00	1,67	1,39	1,16	0,96	0,80	0,67
	IV	IV	I	1,00	1,00	0,83	0,69	0,58	0,48	0,40	0,33
	V	V	II	0,50	0,50	0,42	0,35	0,29	0,24	0,20	0,17
	VI		III	0,25	0,25	0,21	0,17	0,14	0,12	0,10	0,08
III	VII		IV	0,125	0,125	0,104	0,087	0,072	0,060	0,050	0,042
IV			V	0,062	0,062	0,052	0,043	0,036	0,030	0,025	0,021
V				0,031	0,031	0,026	0,022	0,018	0,015	0,013	0,010

În determinarea prealabilă hemoliza a avut loc în eprubeta;	În determinarea propriu-zisă se diluează la 100 ml (soluție tampon) X ml extract sau soluție standard X =
I	100
II	50
III	25
IV	12,5
V	6,25
VI	3,12
VII	1,56

de saponină cea mai mică. Se caută în tabelul 16 factorul de concentrație corespunzător etalonului și se include în formula de mai jos:

$$IH = \frac{Sd \cdot Sk \cdot Sf \cdot 100}{Pk \cdot Pf \cdot (100 - a)}$$

în care:

Sd = indicele hemolitic al standardului;
Sk = cantitatea de saponină de mai sus în grame, utilizată la prepararea soluției standard;
Sf = factorul de concentrație pentru soluția standard luat din tabel;
Pk = greutatea, în grame, a produsului de analizat;
Pf = factorul de concentrație pentru soluția de testat, luat din tabel;
a = pierdere în g% la uscarea produsului.

TABELUL 16

Numărul balonului	1	2	3	4	5	6	7	8
Factorul de concentrație	1,000	0,833	0,694	0,578	0,481	0,401	0,334	0,278

Scanned with OKEN Scanner

OAB face o probă preliminară constituită din amestecul soluției de testat în cantități crescînde: 0,10 ml, 0,20 ml, 0,50 ml și 1 ml, cu cîte 1 ml suspensie de eritrocite și completează la 2 ml cu soluția de tampon fosfați izotonică; agită imediat și după 30 de minute, iar după 6 ore stabilește eprubeta în care s-a produs hemoliza completă. Dacă hemoliza s-a produs în eprubeta a patra proba se efectuează cu soluția de testat nediluată. Ea se diluează 1:1 cu soluție tampon dacă hemoliza a apărut și în eprubeta a treia, se diluează 1:4 cînd hemoliza are loc în eprubetele II, III și IV și se diluează 1:9 dacă toate eprubetele au prezentat hemoliză. Cu soluția de testat diluată se efectuează proba principală, luînd în lucru cantități de soluție de la 0,40 la 1 ml care diferă cu cîte 0,05 ml (în total 13 eprubete), se aduc la 1 ml cu soluție tampon și se amestecă cu 1 ml suspensie de eritrocite. Rezultatele se apreciază după 24 de ore, calculînd din concentrația soluției extractive și din diluția efectuată, cantitatea de preparat în g sau ml care a produs hemoliza totală.

Pentru a evita variațiile individuale ale rezistenței eritrocitelor, față de soluțiile de saponine, se repetă operația de mai sus, folosind soluție de saponină etalon. Se calculează și în acest caz cantitatea de saponină standard, în g, care a cauzat hemoliza totală. Indicele hemolitic al produsului se obține după formula:

$$IH = S \cdot \frac{a}{b}$$

în care:

S = indicele hemolitic al soluției standard față de sîngele de vită = 30 000;
a = g saponină care a cauzat hemoliza totală;
b = cantitatea de produs, în g, care a cauzat hemoliza totală.

Helv prepară diferite diluții de soluție etalon de saponină pe care le distribuie în eprubete de la 0,60 ml la 0,90 ml cu diferențe de 0,05 ml, completează cu tampon fosfat la 1 ml și amestecă cu 1 ml suspensie de eritrocite. Prin calcul se stabilește numărul de ml (x) suspensie de eritrocite hemolizate de 0,01 g standard de saponină (o unitate Helv) folosind formula:

$$x = \frac{1 \cdot 100}{a \cdot c}$$

în care:

a = ml soluție etalon care au produs hemoliza;
c = concentrația exactă a soluției standard de saponină.
Dacă de exemplu: a = 0,75 ml și c = 0,0110 g/ml = 1,1%.
x = 121,2 ml.

Scanned with OKEN Scanner

În continuare se face o probă în același mod cu soluția de testat și rezultatul se introduce în formula:

$$y = \frac{1 \cdot 100}{b \cdot C}$$

în care:

b = ml soluție de testat care hemolizează 1 ml suspensie eritrocite;
C = cantitatea de produs cu saponină aflat în 100 ml soluție de testat.

În exemplul nostru, dacă s-a obținut hemoliza la 0,60 ml soluție de testat care avea 0,025 g% preparat cu saponină y = 6666 ml suspensie de sînge.

Exprimarea în unități Helv se obține din raportul: $\frac{Y}{X}$

în cazul nostru $\frac{6666}{121,2} = 55$ U. Helv

Simplificînd calculele se aplică formula generală:

$$\text{U. Helv} = \frac{a \cdot c}{b \cdot C} \cdot 100$$

În cazul nostru:

$$\text{U. Helv} = \frac{0,75 \cdot 0,011}{0,60 \cdot 0,025} \cdot 100 = 55$$

Hung prevede următorul mod de lucru (inclus la monografia *Tinctura saponariae*). Indicele hemolitic se calculează ca produsul dintre indicele hemolitic aparent, determinat în condiții date și factorul sîngelui folosit în cursul determinării raportat la saponină standard.

1. Se prepară soluția probei de analizat (în cazul tincturii de saponaria care trebuie să aibă un IH = 1 500—2 000) prin evaporarea unui g tinctură într-o capsulă de porțelan și trecerea reziduului într-un balon cotat de 250 ml prin spălarea capsulei cu apă și completarea la semn. Soluția (0,4%) se filtrează aruncînd prima porțiune a filtratului.

2. Se prepară o soluție tampon fosfați cu pH = 7,4 după formula:

KH_2PO_4	1,743 g
$Na_2HP_4 \cdot 2\ H_2O$	9,596 g
NaCl	9,000 g
Apă q.s. la	1 000 ml

3. Se prepară o suspensie de sînge 2% agitînd cu o baghetă din lemn 15—20 ml sînge proaspăt recoltat de la bovine pînă ce fibrina coagulează și aderă pe baghetă putînd fi astfel îndepărtată. Se diluează 2,0 g sînge defibrinat la 100 ml cu soluție tampon fosfați.

Scanned with OKEN Scanner

4. Se prepară o soluție saponină standard (IH = 25 000) 0,02% în soluție tampon (100 ml).

Modul de lucru: se aduce cîte 1 ml suspensie de sînge 2% într-o serie de eprubete și se adaugă la fiecare 1 ml soluție preparată conform tabelului 17. Astfel, fiecare eprubetă conține 2 ml lichid. Se agită eprubetele, se lasă 15 minute și se repetă agitarea. După 12 ore se determină în care eprubetă hemoliza este completă. În cazul hemolizei complete lichidul din eprubete este roșu, transparent și lipsit de sediment. Cînd hemoliza este incompletă se observă la baza eprubetei un sediment compus din celule de sînge. Diluția *h* indicînd indicele hemolitic aparent este prezentată în coloana 4 a tabelului 17. Aceasta se multiplică cu factorul (F) sîngelui pentru a calcula indicele hemolitic (IH).

$$IH = h \cdot F$$

Determinarea factorului sîngelui se face astfel: se prepară o serie de diluții conform tabelului 18 și se determină activitatea hemolitică a soluției de saponină standard 0,02%. Diluția (indicele hemolitic aparent) este prezentată în tabelul 18, coloana 4.

Se divide indicele hemolitic al soluției standard (25 000) prin diluția observată, rezultatul este factorul sîngelui prezentat în tabelul 18, coloana 5.

TABELUL 17

Nr. crt.	*Seria de soluții de testat*		*Indicele hemolitic aparent (diluția h)*
	soluție 0,4% în ml	*soluție tampon (I) în ml*	
1	1	—	500
2	0,5	0,5	1 000
3	0,5	0,75	1 250
4	0,5	1,0	1 500
5	0,5	1,25	1 750
6	0,5	1,5	2 000
7	0,5	1,75	2 250
8	0,5	2,0	2 500
9	0,5	2,25	2 750
10	0,5	2,5	3 000
11	0,5	2,75	3 250
12	0,5	3,0	3 500
13	0,5	3,25	3 750
14	0,5	3,5	4 000
15	0,5	4,0	4 500
16	0,5	4,5	5 000
17	0,5	5,0	5 500
18	0,5	5,5	6 000
19	0,5	6,0	6 500
20	0,5	6,5	7 000
21	0,5	7,0	7 500

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 18

Nr. crt.	Soluție 0,2% (III) de saponine, în ml	Soluție tampon (I) în ml	Indice hemolitic aparent (diluția-h)	Factorul singe — F
1	1,0	0,5	15 000	1,7
2	1,0	0,7	17 000	1,5
3	1,0	0,9	19 000	1,3
4	1,0	1,1	21 000	1,2
5	1,0	1,3	23 000	1,1
6	1,0	1,5	25 000	1,0
7	1,0	1,7	27 000	0,9
8	1,0	1,9	29 000	0,9
9	1,0	2,1	31 000	0,8
10	1,0	2,3	33 000	0,8
11	1,0	2,5	35 000	0,7

B. Borkowski şi B. Krystofikowa (171) fac unele precizări în privința determinării indicelui hemolitic. Acești autori propun ca sîngele să provină de la animal mascul, standardul de saponină să fie saponina de gipsofila cu o mare stabilitate în soluție, iar determinarea să se facă în maximum 24 de ore. Ei consideră că extracția saponinelor trebuie să se facă dependent de produsul vegetal cu apă (*herba Herniariae*) sau cu alcool 40° (*radix Saponariae*).

J. Kresanek, V. Kubikova (172) precizează că sîngele trebuie prelevat de la un animal de 1—2 ani și nu trebuie conservat mai mult de 6 zile de la prelevare.

Atragem atenția asupra faptului că între saponinele din diferite produse vegetale există mari diferențe în ce privește activitatea hemolitică; astfel încît determinările chimice, colorimetrice sau gravimetrice, nu sînt în măsură să exprime valoarea terapeutică a produsului.

De altă parte capacitatea de spumare (I Sp) exprimată în diluția la care produsul mai produce spumă, este foarte variată dependent de natura saponinei și nu se află în nici un raport cu indicele hemolitic, precum reiese din tabelul 19 (173).

J. Beer, B. Borkowski (174) atrag atenția asupra faptului că determinarea indicelui de spumă nu este reproductibilă decît dacă se execută mecanic. Ei ajung deasemenea la concluzia că între indicele de spumă și indicele hemolitic nu există nici o corelație.

Chiar la același produs vegetal cu saponina, indicele hemolitic variază de la un sort la altul; astfel H. Tomczyk, J. Porebski (175) au găsit în extractul cu alcool 45° la *radix Polemonii* IH = 700 față de 1 900 aflat de Runge, iar la *radix Primulae* IH = 200 față de 500 aflat de Runge.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 19

Denumirea produsului vegetal	p.f.	$]\alpha[_D^{30}$ piridină	IH	ISp
1	2	3	4	5
Aesculus hippocastanus L.	182—186°	+62°	4 800	10 000
Saponaria officinalis L.	230—235°	+70°	17 250	32 850
Gypsophyla paniculata Fisch	228—241°	+95°	16 750	23 600
Primula officinalis L. (Hill)	235—237°	—35°	29 000	1 000
Calendula officinalis L.	182—204°	+ 7°	69 000	75 000
Quillaja saponaria Molina	172—190°	+10°	27 600	11 110
Polygala Senega L.	182—192°	+11°	34 500	100 000
Herniaria glabra L.	254—262°	+15°	46 000	66 660

De altă parte, dacă extracţia se efectuează cu apă, activitatea hemolitică nu se mai află în acelaşi raport ca în cazul extractului hidroalcoolic. Astfel, în timp ce extractele obţinute cu apă au prezentat aceeaşi activitate hemolitică, atît la *radix Primulae*, cît şi la *radix Polemonii*, extractul obţinut cu alcool 45° din *radix Polemonii* este de peste 8 ori mai activ decît cel obţinut din *radix Primulae*.

B. Borkowski, S. Czyszewska (176) dau un procedeu de obţinere a unei saponine pure din *Gypsophyla paniculata* L care poate servi ca etalon. 1 kg rădăcină pulverizată este fiartă la reflux 2½ ore cu 4 l alcool 90°. La 4 p. extract alcoolic 90° se adaugă 3 p. alcool absolut, 7 p. eter şi se răceşte. Se obţine 8% saponină care după spălare cu eter şi uscare are IH = 16 666; alcoolul 80° dă 9% saponine cu IH = 14 583; alcoolul 95° dă 4% saponine cu IH = 10 000; metanolul dă 16% saponine cu IH = 10 000.

Determinări efectuate pe viermi de tipul *Enchytraeus albidus* aşază produsele vegetale cu saponine în următoarea ordine de activitate *herba Herniariae* (IH = 110), *radix Senega* (IH = 195), *radix Saponaria* (IH = 313), *radix Polemonii* (IH = 3 140), de unde se observă că nici între aceste date şi indicele hemolitic trecut între paranteze) nu există nici o corelaţie (152).

B. Borkowski şi A. Kaminski (154) arată că activitatea biologică a saponinelor diferă la aceeaşi specie şi dependent de sezon, cele mai active saponine aflîndu-se în rădăcinile din primăvară, dar cum în acest sezon rădăcinile sînt nedezvoltate, randamentele pe suprafaţa cultivată nu sînt satisfăcătoare.

Th. Kartnig (723) atrage atenţia şi asupra stabilităţii saponinelor în extracte.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea substanţelor amare

Unele substanţe amare au caracter glicozidic şi pot fi dedublate prin hidroliză acidă într-un zahăr şi un aglicon care nu mai este amar, Altele nu au caracter glicozidic. La multe substanţe amare constituţia chimică încă nu este definită. După natura lor au reacţie neutră sau slab acidă; sînt solubile în apă şi alcool, precipită cu acetat de plumb sau cu tanin.

Prin substanţele amare se înţeleg acele substanţe cu constituţie neprecizată, care sînt apreciate pe baza gustului amar. Între aceste substanţe nu se includ alcaloizii cu gust amar, chiar dacă sînt utilizaţi uneori ca etalon de amăreală.

FR VIII prevede pentru aprecierea calităţii tincturii de genţiana stabilirea diluţiei maxime la care trebuie să se mai simtă gustul amar (1:1 000) denumită indice de amăreală.

Obişnuit, prin indice de amăreală se exprimă cifric raportul dintre diluţia la care se mai simte gustul amar al unei substanţe etalon şi al produsului de testat. (FR IX).

Proba se poate face comparativ cu soluţia de brucină, care mai prezintă gust amar la o diluţie de 1:4 200 000 şi se stabileşte indicele de amăreală.

Modul de lucru este următorul: 0,01 g brucină se dizolvă în 500 ml apă de băut; se obţine o soluţie 1:50 000. Din această soluţie se iau 12,5 ml şi se diluează cu apă de băut pînă la 1 000 ml; se obţine o diluţie 1:4 000 000. Din această soluţie se prepară soluţiile următoare în cilindri gradaţi prin adăugare de 5%, 10% etc. apă, cînd se obţin diluţii în brucină de 1:4 200 000; 1:4 400 000; 1:4 600 000; 1:4 800 000. Se iau 5 ml de soluţie 1:4 800 000 şi se clăteşte gura timp de 1 minut după care se clăteşte gura cu apă în repetate rînduri. După 10 minute se repetă încercarea cu concentraţia imediat superioară, pînă cînd se simte gustul amar. Aceasta se simte bine la concentraţii între 1:4 200 000—1:4 600 000. Se repetă apoi operaţia cu soluţii diluate din preparatul de controlat. Diluţia de preparat împărţit la diluţia de brucină şi înmulţită cu 100 000 este considerată ca indice de amăreală.

De exemplu, la soluţia de brucină s-a simţit gustul amar la o concentraţie de 1:4 200 000; la soluţia de testat la 1:30 000. Indicele de amăreală este:

$$30\,000:4\,200\,000=0{,}0714\times100\,000=714.$$

1 g preparat se dizolvă sau se diluează în 1 000 ml apă potabilă. Din această soluţie se fac diluţii succesive (1:1, 1:2, 1:3, ... 1:9) pînă se atinge o limită în care nu se mai percepe amăreala.

Scanned with OKEN Scanner

După ce în prealabil gura a fost bine clătită cu apă, 10 ml din soluția maximă se țin 1 minut în gură, astfel ca soluția să vină în contact cu întreaga mucoasă bucală. Se elimină lichidul și se clătește gura cu apă în repetate rînduri. După o pauză de 15—30 de minute se gustă diluția imediat inferioară, continuînd în felul acesta gustarea pînă cînd se ajunge la diluția la care se percepe gustul amar. Indicele de amăreală este exprimat, în acest caz, prin diluția la care se mai percepe gustul amar. (FR IX).

FR IX, DAB/F și DAB/D țin seama de sensibilitatea individuală pentru gustul amar.

Ca etalon de amăreală se folosește clorhidratul de chinină cu indicele de amăreală de 200 000. 1 ml soluție 1‰ de clorhidrat de chinină se diluează cu apă la 100 ml (177). Din această soluție de bază DAB/F face următorul șir de diluții, începînd cu 4,20 ml soluție de bază și crescînd cu cîte 0,20 ml pînă la 5,80 ml în eprubete care se completează la 10 ml. Degustarea se face pe soluția preparatului diluată — așa cum se prevede în monografia respectivă — ținînd seama de un factor de corecție individual (K) stabilit pe soluția etalon: K=0,20 a, în care a este diluția din soluția de bază găsită încă amară. DAB/D procedează în mod analog determinînd sensibilitatea individuală cu două soluții etalon: soluția A care conține 0,01 g clorhidrat de chinină în 500 ml apă potabilă și soluția B care este diluată cu un volum egal de apă potabilă.

Testarea se face cu soluția B, care dacă este evident amară, se diluează cu apă potabilă conform unor raporturi volumetrice date în tabelul 20. Dacă nu se simte gust amar la soluția B se verifică sensibilitatea pe soluția A.

Dacă se simte că gustul soluției A este amar se diluează această soluție după indicațiile din tabel.

Dacă nu se simte gust amar nici la soluția A, testul trebuie efectuat de altă persoană cu sensibilitate mai mare la gustul amar.

Testul începe cu soluția nr. 1 din tabelul 20 și se continuă cu soluția imediat mai concentrată și se stabilește soluția care este evident amară, luîndu-se din tabel factorul de sensibilitate.

După stabilirea factorului de sensibilitate (E) se testează proba, după cum urmează:

$\frac{2\ ml}{E}$ din produsul de testat diluat la 20 ml nu trebuie să prezinte gust amar; $\frac{6\ ml}{E}$ din preparat diluat la 20 ml trebuie să aibă gust evident amar.

TABELUL 20

Număr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Mililitri soluţie B, respectiv soluţie A	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,6	10,0
Mililitri de apă de băut	6,0	5,5	5,0	4,5	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5	—
E la utilizarea soluţiei B	1,25	1,11	1,00	0,91	0,83	0,77	0,71	0,67	0,63	0,59	0,56	0,53	0,50
E la utilizarea soluţiei A	0,63	0,56	0,46	0,42	0,39	0,36	0,34	0,32	0,30	—	—	—	—

Determinarea substanţelor taninoase

FR VIII prevedea pentru determinarea taninurilor procedeul de precipitare cu acetat de cupru şi determinarea taninului prin diferenţa în greutate a reziduului la uscare şi la calcinare.

Se ia în lucru o cantitate de produs corespunzătoare la 0,05 g taninuri, se diluează cu 50 ml apă şi se tratează cu 20 ml soluţie de acetat de cupru 5%; se menţine 15 minute pe baia de apă în fierbere şi după răcire se filtrează prin filtru calitativ preferabil cîntărit. Precipitatul se spală cu apă pînă ce apele de spălare nu mai reacţionează cu ferocianura de potasiu şi se usucă la 100—105°, apoi se cîntăreşte, iar filtrul cu precipitatul se arde, cenuşa se umectează cu acid azotic 25%, se încălzeşte pînă la evaporare, apoi se calcinează şi se cîntăreşte. Diferenţa dintre greutatea tanatului de cupru şi greutatea oxidului obţinut după calcinare se raportează la sută. Tot prin precipitare, dar sub formă de tanat de plumb stabileşte OAB cantitatea limită de taninuri în tincturi. Procedeul constă în diluarea tincturii cu apă în proporţie de 5% (gale), 10% (ratania, tormentila) sau 20% (salvia) dependent de concentraţia în taninuri. Din această soluţie se prelevează de asemenea cantităţi variabile (2—4 cm) dependent de tinctură, se amestecă cu 2—3 ml soluţie de acetat de sodiu 16,6 g% şi 0,60—1,50 ml soluţie de acetat de plumb 2 g%. Amestecul se încălzeşte 3 minute şi după 30 de minute se prelevează din soluţia limpede decantată sau filtrată 2 ml la care se mai adaugă 0,10 ml soluţie de acetat de plumb, se menţine 3 minute pe baie şi după 5 minute trebuie ca soluţia să se tulbure, ceea ce denotă că tinctura conţine taninuri în exces peste cantitatea limită care a fost precipitată anterior.

Scanned with OKEN Scanner

DAB/D dozează atît polifenolii totali, colorimetric cu acid fosfowolframic, cît şi polifenolii care nu reacţionează cu pulberea de piele tot colorimetric în soluţia din care taninurile tanante au fost separate cu pulbere de piele.

Determinările colorimetrice se fac la FS=750 nm faţă de o soluţie martor de pirogalol 0,0025%.

Produsul este diluat cu apă într-o proporţie indicată la monografia respectivă. 5 ml din soluţia filtrată se aduc cu apă la 25 ml. 2 ml soluţie se amestecă cu 1 ml acid fosfowolframic şi cu precauţie cu 17 ml soluţie de carbonat de sodiu 50%. După 2 minute se determină extincţia (E_1).

10 ml filtrat se amestecă cu 0,10 g pulbere de piele şi se agită 60 de minute. Amestecul se filtrează şi 5 ml soluţie se prelucrează cum s-a arătat mai înainte. Extincţia se notează (E_2) 2 ml soluţie 0,0025% pirogalol se prelucrează în acelaşi mod (E_3). Rezultatele se introduc în formula:

$$T = \frac{312{,}5 \cdot (E_1 - E_2)}{G\,(100 - a)\,E_3}$$

în care:

E_1 = extincţia polifenolilor totali;
E_2 = extincţia polifenolilor care nu reacţionează cu pulberea de piele;
E_3 = extincţia soluţiei etalon;
G = greutatea în g, a produsului;
a = pierderea la uscare în cazul extractelor uscate sau a produselor vegetale.
T = substanţa tanantă % exprimată în pirogalol.

V.A. Bunakov (178) arată că la concentraţii între 0,1—0,5 mg% acid tanic se obţine cu sulfatul de titan o culoare care este proporţională cu concentraţia. Se colorimetrează în filtrul albastru şi se compară cu o curbă obţinută cu acid tanic.

Sov foloseşte pentru determinarea taninurilor acţiunea reducătoare a acestora asupra soluţiei 0,1 N de permanganat de potasiu. Proba se execută cu o cantitate de produs corespunzătoare la 2 g drog care se diluează cu 200 ml apă, precipitatul format se separă şi soluţia se completează la 250 ml cu apă. 25 ml din soluţie se diluează cu 750 ml apă, se tratează cu 25 ml soluţie de indigo carmin 1‰ în acid sulfuric 50‰. Soluţia este titrată cu permanganat de potasiu 0,1 N la virajul galben auriu. Din numărul de mililitri folosiţi (n) se scad cei consumaţi

Scanned with OKEN Scanner

de 25 ml soluţie de indigo-carmin (soluţia martor) şi se introduce în formula:

$$T\ \% = n \times 0{,}004157 \times 500$$

Pentru determinarea taninurilor literatura propune o mare varietate de metode: precipitarea sub formă de tanaţi metalici (179, 180, 181, 182, 183).

N. Stanciu, V. Ionică (184) atrag atenţia asupra importanţei pe care o are cantitatea de produs luată în lucru, deoarece capacitatea de legare a taninului sub formă de tanat de cupru variază cu concentraţia taninului în amestec, raportul între tanin şi cupru putînd varia de la simplu la dublu.

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, I. Cruceanu (185) propun precipitarea taninurilor sub formă de tanat de zinc şi determinarea complexometrică indirectă a zincului intrat în reacţie. Prin acest procedeu se evită filtrările şi spălarea precipitatului care constituie surse de erori şi se simplifică considerabil modul de lucru. Pentru stabilirea taninului intrat în reacţie se multiplică rezultatul cu un factor caracteristic pentru tipul de tanin din produsul vegetal.

Alte procedee se bazează pe proprietatea pe care o are gelatina de a precipita taninul (186) şi îndeosebi pe acţiunea taninului asupra pulberii de piele pe care se fixează, putînd fi astfel separat din amestecul de alţi polifenoli (187, 188).

Metoda pulberii de piele este considerată ca cea mai specifică şi selectivă şi se poate aplica fie prin determinarea reziduului la evaporare a soluţiei cu tanin înainte şi după agitarea cu pulbere de piele, fie prin determinarea oxidimetrică (189, 190, 191, 192, 193, 128, 195, 129, 197, 198, 199, 200) a substanţelor polifenolice înainte şi după agitarea soluţiei cu pulbere de piele.

G. Kuhlmann (201) dozînd 107 tincturi homeopate a constatat că dozarea cu pulbere de piele şi cea colorimetrică, duc la randamente comparabile.

Alte metode folosesc adsorbţia taninurilor pe eritrocite (202, 203, 204, 205).

Metoda constă în principiu în stabilirea concentraţiei minime de substanţă tanantă capabilă să provoace aglutinarea globulelor de sînge, activitate care este paralelă cu acţiunea astringentă. Proba se execută în mod analog cu determinarea indicelui hemolitic. În şirul de eprubete se stabileşte aceea care conţine toate eritrocitele aglutinate, dar nu mai conţine exces de substanţă tanantă. Proba se efectuează în paralel cu soluţie de acid tanic.

Determinarea excesului de acid tanic se face cu o picătură de soluţie de clorură ferică 0,2% (181, 206, 207, 208).

Scanned with OKEN Scanner

Această metodă este considerată mult mai specifică decît adsorbția pe pulbere de piele (209, 206), totuși nu a fost inclusă în farmacopee, deoarece este mai laborioasă.

Metodele oxidimetrice care folosesc permanganatul de potasiu singur (Sov) sau în asociație cu hipoioditul de sodiu (210) conduc la rezultate superioare, din acest motiv K. Herrmann, W. Enge (211) preferă metoda colorimetrică cu acid fosfowolframic.

J. Petričic, N. Poijak-Barisic (212) propun o metodă biologică bazată pe acțiunea antagonistă a taninurilor față de oximetilantrachinone. Metoda constă în administrarea la cîte un grup de 20 de șoareci o doză purgativă (4,4 mg), respectiv aproape purgativă de Istizin (1,8-dihidroxiantrachinonă) împreună cu produsul taninos studiat.

Preparatele de tormentila, quercus și agrimonium s-au comportat în testul biologic asemănător cu substanța standard, deși din punct de vedere chimic componentele active diferă.

La determinarea taninurilor prin metoda pulberii de piele s-au obținut rezultate diferite. Procedeul propus arată că acțiunea produselor de tormentila scade considerabil prin oxidare.

Un alt procedeu propus de Hiromu Ohasi, Reiko Arita (213) se bazează pe extracția produsului vegetal cu apă la pH=2,5 și la pH=10,0 și determinarea extincțiilor soluțiilor la FS=320 nm.

Calculul concentrației în taninuri % (T) se efectuează după relația:

$$T = \frac{V\,(0{,}493 \cdot E - 0{,}031)}{G}$$

în care:

G = greutatea produsului extras;
V = volumul soluției extrase (același la ambele pH-uri);
E = diferența extincțiilor la 320 nm.

O importanță deosebită s-a dat alegerii standardului de tanin. Obișnuit se folosește acidul tanic, DAB/D prevede pirogalolul mai stabil, iar F. Gstirner și colab. (206) propun azacatechina cristalizată. Această componentă este însă greu de izolat.

K. Herrmann (245) dă o metodă de separare cromatografică a taninurilor, a acizilor hidroxicinamici și a hidroxicumarinelor din extractele de *Juglans regia* L, *Althaea officinalis* L, *Malva silvestris* L, *Menyanthes trifoliata L, Melissa officinalis* L, *Mentha piperita, Salvia officinalis* L, *Atropa belladonna* L, *Datura stramonium* L, *Hyosciamus niger* L, *Digitalis purpurea* L, și *Tussilago* L. El propune ca developanți: acidul acetic 15%; amestecul de acid acetic: butanol: apă (1 : 4 : 5); toluol: acid acetic: apă (4 : 1 : 5); amoniac concentrat: n-propanol (3 : 7).

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie menţionat faptul că taninurile din produsele vegetale avînd o constituţie foarte variată şi prezentînd tendinţa de a se condensa şi de a se oxida, structura lor atît în produsul vegetal, cît şi în soluţiile extractive se modifică în timp, iar activitatea adstringentă a preparatelor nu este legată de cantitatea de taninuri.

De altă parte, încă nu există o metodă de evaluare a acestei activităţi care să se aplice la controlul preparatelor şi pe baza căreia să se poată face aprecieri comparative între diferitele preparate sau metode de extracţie.

Determinarea flavonelor şi a flavonoidelor

În ultimul timp se dă o atenţie tot mai mare preparatelor obţinute din produsele vegetale care conţin flavone (*Fagopyrum aesculentus, Sophora japonica, Sapindus mikorossy, Matricaria chamomilla, Tagetes patula, Aesculus hypocastanus* etc.).

Determinarea cantitativă se bazează pe reacţia flavonelor cu ioni metalici (Al^{3+}, Zr^{2+}, Sb^{2+}) (248) sau alte substanţe capabile a forma complecşi cum sînt amestecul citroboric (metoda Wilson R H) (37) sau oxaloboric (metoda Tanböck), cînd iau naştere complecşi 1 : 1; 1 : 2 sau 1 : 4 coloraţi în galben.

Soluţia metanolică a acestor complecşi se compară cu soluţia realizată în aceleaşi condiţii cu etalon de flavone (rutozid, quercetină, patuletină) (248) la spectrofotometru la lungimea de undă 430 nm.

Rutozidul în stare pură se poate prepara prin extracţia florilor de *Sophora japonica* cu alcool diluat şi debarasarea soluţiei de substanţele balast prin tratare cu tetraclorură de carbon (103).

Reactivii folosiţi pentru dozarea colorimetrică a flavonelor sînt:
— acid citric; acid boric: acetonă (10 : 0,80 : 100);
— acid oxalic: acid boric: acetonă (10 : 0,80 : 100);
— clorură de aluminiu: metanol (2,5 : 100);
— azotat de uranil: metanol (0,40 : 100);
— triclorură de stibiu: acid acetic: metanol (0,40 : 2 : 100);
— etalon de rutosid sau patuleină — 0,001 M în metanol.

Tehnica determinării este identică la toate preparatele care conţin flavone şi se efectuează astfel: o cantitate de soluţie extractivă ca atare sau debarasată de clorofilă şi alte substanţe (prin extracţie cu cloroform) se aduce într-un balon cotat şi se diluează cu metanol (respectiv cu acetonă, dependent de reactivul utilizat) în aşa fel încît 1 ml din proba de analizat să conţină o cantitate de flavonă aproximativ egală cu 1 ml soluţie etalon (0,001 M). Se prelevează cîte 1 ml din proba de analizat şi din etalon, se tratează cu 1 ml reactiv şi se completează la 10 ml (uneori la 25 ml) cu solventul indicat (acetonă sau metanol).

Scanned with OKEN Scanner

Proba şi etalonul se compară la spectrocolorimetru în cuvă de 1 cm la 430 nm faţă de un martor la care nu s-a adăugat reactiv. Exprimarea rezultatelor se face obişnuit în rutină.

Determinarea flavonelor se poate realiza şi prin alte metode: cromatografie sau electroforeză. R. Paris (249) şi N. Ja. Sykowa (250) separă flavonele din extractul cloroformic prin cromatografie pe poliamidă.

E. Tarpo (82) recomandă amestecul de metanol: apă (95 : 5) pentru cromatografie pe poliamidă şi developarea cu acetat bazic de plumb cu care se obţin rezultate superioare altor developanţi cum sînt: vaporii de amoniac, sulfatul de aluminiu 5% sau reactivul Benedict (1,73 g $CuSO_4$ cristalizat; 17,3 g citrat de sodiu, 10,0 g carbonat de sodiu anhidru şi apă la 100 ml).

B. Vancraenenbrock, H. Lemaître, A. Rogirst şi R. Lontie (252) folosesc schimbători de ioni slab acizi (Amberlită CG-50 tip I; 100—200 ochiuri/cm şi tip II: 200—400 ochiuri/cm), iar ca eluant izopropanol în soluţie de 5—40%. Se separă: l-epicatehină, d-catehină, rutină, quercitină, robinetină, fizetină, quercetrină, camferol şi rametină în ordinea de mai sus.

F. Kaczmarec şi Barbara Ostrowska (251) folosesc cromatografia pe hîrtie în sistemul butanol: acid acetic: apă (4 : 1 : 5), aplicînd soluţia metanolică a extractului metanolic brut purificat prin precipitare cu apă.

T. P. Litwinowa şi A. Ss. Piosorowski (253) descriu o metodă gravimetrică cu o limită minimă de eroare de ±0,4%.

P. P. Ssuprun (254) descrie o metodă de determinare iodometrică bazată pe reacţia rutozidului cu ICl în mediu acid.

Determinarea uleiurilor volatile

FR prevede determinarea uleiului volatil la extractul fluid de camomila şi la tinctura antiholerina.

Pentru determinarea uleiului volatil din extractul fluid de camomila se diluează 10 ml extract cu 300 ml apă şi se distilează 200 ml lichid. Distilatul se tratează cu 65 g clorură de sodiu şi se extrage în trei rînduri cu cîte 30 ml n-pentan. Extractul pentanic se evaporă şi reziduul se menţine în exsicator 3 ore după care se cîntăreşte.

În tinctura antiholerina uleiul volatil se deplasează de asemenea cu clorură de sodiu. Operaţia se execută într-un balon cu tijă lungă gradată (balon Cassia) şi uleiul volatil separat la partea superioară a tijei gradate se măsoară citindu-se volumul.

Exprimarea se face în ml ulei volatil la 100 g tinctură.

Scanned with OKEN Scanner

H. Kaiser şi E. Fürst (214) propun determinarea uleiurilor volatile din tincturi şi extracte fluide printr-un procedeu asemănător celui prevăzut în FR pentru extractul fluid de camomila.

20 g soluţie extractivă se distilă cu vapori de apă, distilatul (200 ml) se colectează într-un balon de 500 ml, se trece într-o pîlnie de separare cu 100 g sulfat de amoniu şi uleiul volatil separat se extrage în patru rînduri (30 : 20 : 20 : 20) cu pentan. Extractele pentanice sînt separate de apa emulsionată în pîlnia de separare şi apoi anhidrizate cu sulfat de sodiu anhidru. Reziduul evaporării la temperatură scăzută se multiplică cu 5 pentru a obţine conţinutul în ulei volatil la 100 g soluţie extractivă.

K. Huber (215) recomandă pentru determinarea uleiului volatil din extractul de camomila următorul procedeu:

10 g extract fluid este diluat cu 300 ml apă şi supus distilării. Distilatul (200 ml) este adus într-o pîlnie de separare cu 65 g clorură de sodiu şi extras în trei rînduri cu pentan. Soluţiile pentanice deshidratate cu sulfat de sodiu anhidru sînt evaporate la 45° şi în final se insuflă 3 minute un curent moderat de aer. Reziduul uscat 30 de minute pe P_2O_5 este cîntărit şi multiplicat cu 10.

Determinarea impurităţilor

În acest capitol vor fi urmărite: conţinutul în metale grele, în fier, prezenţa alcoolului metilic şi a alcoolului izopropilic.

Determinarea conţinutului în metale grele

FR prevede în monografia de generalităţi „Tincturae" şi „Extracta" limita superioară pentru metale grele exprimate în plumb. Pentru tincturi se prevede limita maximă de 0,001 g%.

Proba se efectuează pe 1 g tinctură care este adusă la sicitate, apoi încălzită pînă la carbonizare. După răcire se umectează cu 0,5 ml acid sulfuric, se încălzeşte cu atenţie pe sită pînă la îndepărtarea vaporilor de acid sulfuric, apoi se calcinează. Reziduul de la calcinare se tratează cu 1 ml acetat de amoniu soluţie saturată neutralizată la fenolftaleină şi se încălzeşte uşor pe sită.

Amestecul se diluează cu 5 ml apă şi se filtrează într-o eprubetă printr-un filtru cantitativ, în prealabil spălat cu soluţie 1% acid acetic şi apoi cu apă fierbinte. Creuzetul şi filtrul se spală cu 3 ml apă, soluţia se completează la 10 ml şi se neutralizează dacă este necesar cu acid acetic diluat sau cu hidroxid de sodiu 10%. În acelaşi timp se

Scanned with OKEN Scanner

pregătește proba etalon care conține în 10 ml soluție 0,01 mg ion plumb.

Se adaugă în ambele probe cîte 1 ml acid acetic diluat, o picătură de formaldehidă, 3 picături de sulfură de sodiu și după 1 minut se compară. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o colorație mai intensă decît a probei etalon.

În extractele fluide, limita metalelor grele admise de FR este de cel mult 0,01%, iar în extractele moi și uscate de cel mult 0,04%. Pentru determinarea din extractul fluid se ia în lucru 0,1 g și se procedează ca la tincturi, iar din extractele moi sau uscate se ia în lucru 0,5 g care însă după calcinare se aduc la 200 ml și se continuă, cum s-a arătat la tincturi, pe 10 ml.

ÖAB și DAB/F prevăd o tehnică de lucru care limitează cantitatea de cupru și de metale grele în totalitate. Iată procedeul indicat de DAB/F.

Se evaporă la sicitate tinctura sau extractul fluid și se ia în lucru 1 g reziduu. Extractele uscate se iau ca atare. Substanța se calcinează și reziduul se umectează cu 0,30 ml HNO_3 concentrat și se continuă încălzirea la roșu pînă cînd se obține un reziduu aproape alb. Cenușa se dizolvă în 0,15 ml acid acetic 6 N și 4,0 ml H_2O; soluția se diluează la 30,0 ml și se filtrează. 12,0 ml se amestecă cu 2,00 ml soluție tampon acetat, pH=3,5 (25,0 g acetat de amoniu se aduc cu 45,0 ml HCl 6 N la 100 ml). Amestecul se agită cu 1,20 ml soluție de tioacetamidă (se încălzește pe baia de apă timp de 20 de secunde, 0,20 ml soluție de tioacetamidă 4% și 1,00 ml dintr-un amestec de 15,0 ml NaOH N; 5,0 ml H_2O și 20,0 ml glicerină). După 2 minute proba nu trebuie să fie mai colorată decît un etalon preparat din 2 ml soluție de cercetat, 8 ml apă, 2 ml soluție Pb^{2+} [care conține 0,0016 g $Pb(NO_3)_2$%] și 2 ml soluție tampon acetat pH 3,5 prelucrate în același mod. Soluția martor se prepară la nevoie.

Nord prevede două limite (respectiv două etaloane din care unul este de 10 ori mai concentrat) care sînt indicate în monografiile respective.

Proba de analizat este calcinată și adusă în soluție ca mai sus, în 10 ml din această soluție se adaugă 5 picături EDTA-Na_2 0,05 M și după 2 minute 1 ml soluție citrat de amoniu lipsit de cupru și 1 ml dietilditiocarbamat de sodiu soluție 0,1%. Amestecul se agită în pîlnie de separare timp de 2 minute cu 10 ml tetraclormetan. Se trece prin filtru cu diametrul de 5 cm și se compară cu etalonul A sau B după caz.

Etalon A: 10 ml etalon Cu (0,25 M) se tratează ca mai sus.

Etalon B: amestecul de 1 ml etalon Cu și 9 ml apă redistilată în vas de sticlă se tratează ca mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Soluția de citrat de amoniu fără cupru se prepară astfel: se amestecă 21 g acid citric, 75 ml amoniac 5 M și apă la 100 ml; se tratează cu 1 ml dietilditiocarbamat de sodiu 0,1% în pîlnie de separare și se extrage cu cîte 5 ml tetraclormetan pînă ce se decolorează complet.

Etalonul de cupru se prepară astfel:

65 g $CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$ și 25 ml HCl conc. se dizolvă în 1 000 ml apă și se titrează cu $Na_2S_2O_3$ 0,1 N; 10 ml soluție trebuie să consume 24,75—25,25 ml reactiv. Etalonul astfel preparat este o soluție 0,25 M, $CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$ în acid clorhidric 1%.

Literatura a căutat să stabilească dacă prezența metalelor grele în preparatele obținute prin extracție este datorită numai aparaturii folosită în industrie sau provine parțial și din produsul vegetal. Aceste cercetări (240): (245): (246) efectuate pe diverse produse vegetale au arătat că totalul Pb, Cu, Zn, variază între 0,027—0,077 g%, iar Fe între 0,009—0,044 g%. Așadar, atît metalele grele, cît și fierul din preparatele obținute prin extracție pot proveni din produsul vegetal și în acest caz nu trebuie considerate ca impurități.

Determinarea conținutului în fier

FR prevede în monografiile de generalități *Tincturae* și *Extracta* limita superioară pentru fier. Pentru tincturi se prevede limita maximă de 0,001%. Se iau în lucru 3 g tinctură, se evaporă și reziduul se calcinează cu acid sulfuric — cum s-a arătat — apoi reziduul se dizolvă la cald în 2 ml acid clorhidric și se diluează cu 2 ml apă. Soluția se filtrează, filtrul se spală cu 3 ml apă, filtratul se neutralizează cu amoniac și se completează la 10 ml cu apă.

Soluția se tratează cu 0,1 ml acid azotic. Se fierbe amestecul 5 minute, se neutralizează cu hidroxid de sodiu N și după răcire se completează cu apă la 10 ml.

Atît în probă, cît și într-o probă etalon (care conține 0,03 mg ion fier în 10 ml) se adaugă cîte 0,2 ml acid clorhidric diluat și 0,2 ml ferocianură de potasiu, se agită și se compară după 5 minute. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o colorație albastră mai intensă decît aceea a probei etalon.

În extractele fluide FR prevede cel mult 0,01 g% fier. Proba se efectuează cu 0,3 g extract fluid, iar reziduul calcinării se extrage — cum s-a arătat — și se aduce la 10 ml cu apă. Comparația se face cu același etalon (0,03 mg fier în 10 ml).

Pentru extractele moi și uscate limita de fier este de 0,04%. Proba se efectuează pe 0,5 g extract moale sau extract uscat. Reziduul calci-

Scanned with OKEN Scanner

nării se extrage cum s-a arătat și se aduce la 50 ml; 7,5 ml din această soluție se aduce cu apă la 10 ml și se compară cu același etalon (0,03 mg fier în 100 ml).

Determinarea alcoolului metilic

FR nu prevede cercetarea prezenței alcoolului metilic ca impuritate. Alte farmacopee prevăd testarea metanolului în distilatul soluției extractive. Operația se execută după următoarele două procedee:

Procedeul înscris în ÖAB

Se distilă 10 ml extract fluid, primii 2 ml se diluează cu apă la 10 ml. 0,20 ml din diluție se tratează cu 5 ml apă, 1 ml soluție $KMnO_4$ concentrată și 0,2 ml acid fosforic concentrat și se agită 10 minute din cînd în cînd; apoi se adaugă cu picătura soluție de bisulfit de sodiu pînă ce soluția se decolorează, apoi din nou $KMnO_4$ pînă la o slabă colorație roz. După adaus de 1 ml soluție clorhidrat de fenilhidrazină și 0,5 ml soluție ferocianură de potasiu se diluează cu apă la 10 ml, se agită puternic și se lasă în repaus 5 minute. Se adaugă 4 ml H_2SO_4 concentrat și se agită din nou. După 5 minute soluția nu trebuie să se coloreze mai tare decît o soluție care în 5 ml conține 0,0002 ml alcool metilic, dar tratată numai cu 0,25 ml ferocianură de potasiu.

La prepararea soluției martor se diluează 0,10 ml alcool metilic cu 100 ml apă, se amestecă și se diluează din aceasta 0,20 ml cu 5 ml apă.

Procedeul înscris în DAB/F

20 ml preparat se diluează cu 30 ml apă și din acest amestec omogenizat se distilează 5 ml, acesta se amestecă cu 1,0 ml apă și 5,0 ml permanganat de postasiu-acid fosforic (se dizolvă în 50 ml apă 1,00 g MnO_4K fin pulverizat și 10,0 g acid fosforic concentrat, după care se diluează la 100 ml) și se lasă să stea în repaus timp de 15 minute, agitînd din cînd în cînd. Soluția se decolorează cu 2,0 ml soluție de acid oxalic (15,00 g acid oxalic se dizolvă în 50,0 ml apă și se amestecă cu grijă cu 50,0 ml H_2SO_4 concentrat) și după alte 15 minute se aduce la 20,0 ml. 1,00 ml din această soluție se amestecă încet prin agitare cu un amestec compus din 1,0 ml soluție de acid cromotropic (1,5 g substanță/100 ml) și 8,0 ml H_2SO_4 80% după care se încălzește 10 minute pe baia de apă la temperatura de 60°. După răcire soluția nu trebuie să fie mai colorată decît martorul următor: 0,10 ml dintr-un amestec compus din 1,0 ml etanol 96% și 4 ml metanol 0,2% tratat ca mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea alcoolului izopropilic

FR nu prevede cercetarea alcoolului izopropilic ca impuritate în tincturi şi extracte fluide. ÖAB dă următorul mod de lucru: din distilatul pentru determinarea alcoolului se separă 4 ml şi se tratează cu 1 ml reactiv acid sulfuric — 3-nitrobenzaldehidă, aşa ca să se formeze două straturi. Stratul sulfuric nu trebuie să se coloreze în 5 minute, în roşu mai intens decît o soluţie care conţine în 4 ml etanol şi 0,04 ml alcool izopropilic şi care a fost tratată în acelaşi fel.

Reactivul se prepară dizolvînd 1,0 g de 3-nitrobenzaldehidă în 100 ml acid sulfuric, soluţia trebuie să fie colorată în galben şi nu trebuie să se coloreze în roşu sau roşcat în curs de o oră. Se prepară la nevoie.

DAB/F indică aceeaşi metodă, dar precizează că dacă distilatul nu a corespuns acestei probe, trebuie să se ia o altă cantitate de 10 ml care se agită timp de 1 minut cu 0,30 g cărbune şi apoi se repetă restul.

Scanned with OKEN Scanner

Monografii

Preparate obținute din absint *(Herba Absinthii)*

Din iarba de absint (pelin) se prepară tinctura și extractul moale. Intră în compoziția tincturii de absint compusă în proporție de 10% (OAB) și în tinctura amară în proporții care variază de la 0,5% (Pol), 2,5% (FR), 3,0% (Sov) pînă la 6% (Hung).

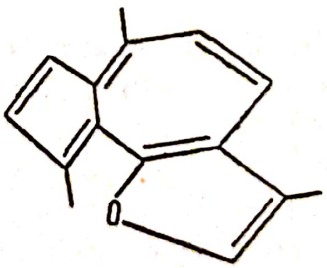
Se folosesc părțile aeriene terminale înflorite, împreună cu frunzele bazilare și tulpinale ale plantei *Artemisia absinthium* L. fam. *Compositae* (*Anthemideae*) *Chrisanthemineae*.

Iarba de absint conține:

— un ulei volatil cu miros aromat caracteristic, plăcut (0,20—0,50%) constituit aproximativ 50% α- și β-tujonă (I), esteri ai acesteia cu acizii acetic, izovaleric și palmitic; felandren, pinen, cadinen și o

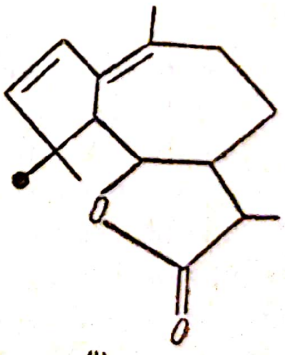
I

Tujona



II

Artemazulena



III

Artabasina

fracțiune de ulei volatil albastru care conține mici cantități de azulene [artemazulenă (II), metil- și etilcamazulenă] și proazulene [artabasina (III), absintina și anabsintina];

Scanned with OKEN Scanner

Monografii

Preparate obţinute din absint *(Herba Absinthii)*

Din iarba de absint (pelin) se prepară tinctura şi extractul moale. Intră în compoziţia tincturii de absint compusă în proporţie de 10% (OAB) şi în tinctura amară în proporţii care variază de la 0,5% (Pol), 2,5% (FR), 3,0% (Sov) pînă la 6% (Hung).

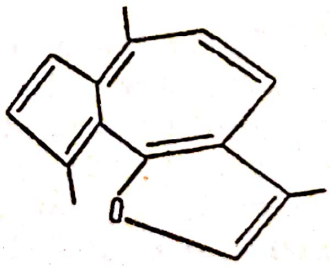
Se folosesc părţile aeriene terminale înflorite, împreună cu frunzele bazilare şi tulpinale ale plantei *Artemisia absinthium* L. fam. *Compositae* (*Anthemideae*) *Chrisanthemineae*.

Iarba de absint conţine:

— un ulei volatil cu miros aromat caracteristic, plăcut (0,20—0,50%) constituit aproximativ 50% α- şi β-tujonă (I), esteri ai acesteia cu acizii acetic, izovaleric şi palmitic; felandren, pinen, cadinen şi o

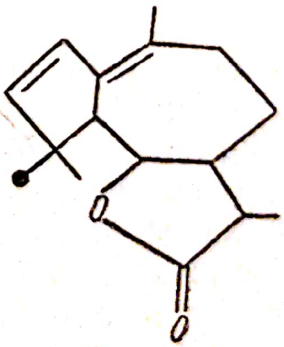
I

Tujona



II

Artemazulena



III

Artabasina

fracţiune de ulei volatil albastru care conţine mici cantităţi de azulene [artemazulenă (II), metil- şi etilcamazulenă] şi proazulene [artabasina (III), absintina şi anabsintina];

Scanned with OKEN Scanner

— substanţe amare (artamarina, artamarinina, artamaridina şi artamaridinina);
— un flavonol (artemetina);
— diverse vitamine (B_6, C şi PP);
— diverse sesquiterpene.

Prin extracţie apoasă (în turboextractor) s-a obţinut un extractiv de 15,2—17,2% (337).

Tinctura de absint *(Tinctura Absinthii)*

Este oficializată în DAB/D, Helv, Sov, Ceh II, Pol.

Se prepară prin macerare cu alcool diluat în proporţie de 20% produs vegetal, excepţie făcînd Ceh II care prevede percolarea. DAB/D recomandă alături de macerare şi turboextracţia.

Un mod de preparare diferit este cel prevăzut de Helv V care realizează o alcoolatură: „Alcoholatura Absinthii". 1 000 g produs vegetal proaspăt recoltat se mărunţeşte fin şi se presează. Sucul se separă şi se menţine în răcitor. Reziduul de la presare se umectează cu 200 g alcool concentrat şi după 24 de ore se presează. Reziduul se extrage apoi în patru rînduri cu cîte 250 g apă, presînd de fiecare dată. Lichidele de presare reunite se încălzesc timp de o oră în baia de apă fierbinte la 40—70°; tinctura rezultată se menţine cîteva zile la rece apoi se filtrează.

Tinctura de absint se prezintă ca un lichid limpede, verde-brun cu miros caracteristic şi gust amar. Are densitatea cuprinsă între 0,890—0,910, reziduul la evaporare cel puţin 3% (Pol admite minimum 2,5%), cenuşa=0,35—0,38% (Pol), conţinutul în alcool variază după farmacopee între 54% (Ceh II); 59% (DAB/D); 64% (Sov) şi 65—69% (Pol).

Pentru identificare sînt prevăzute diferite reacţii:

— 1 ml tinctură îşi modifică uşor coloraţia la adăugarea de 2—3 picături soluţie de clorură ferică şi se tulbură intens (Helv);

— 10 ml tinctură se aduc prin evaporare pe baia de apă la 1 ml; se tratează cu 5 picături soluţie amoniac, 0,1 g oxid de calciu şi talc pînă la formarea unei mase pulverulente care se extrage cu eter. Se separă soluţia eterică într-o capsulă de porţelan şi se evaporă; reziduul se tratează cu 0,5 ml acid sulfuric concentrat, apare o coloraţie roşie-brună care la adăugare de cîteva picături de alcool virează în violet (Sov);

— DAB/D prevede identificarea cu soluţie de clorură de stibiu după separarea cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G şi în lumină ultravioletă după menţinerea plăcii cromatografice la 120° timp

Scanned with OKEN Scanner

de 30 de minute. Cromatograma se efectuează direct pe tinctură, folosind ca developant amestecul toluol: acetat de etil; acid formic (40 : 40 : 20). Rf-ul substanței (un spot roșu-violet) trebuie să se afle între 0,65—0,75. În lumina ultravioletă apare un spot verde sau verde-albăstrui deschis cu Rx-ul cuprins între 0,70—0,80 față de martor: Sudan III: cloroform (0,20 : 10).

FR VIII prevede pentru identificarea produsului vegetal următoarea reacție: 0,1 g pulbere de pelin se tratează cu 2,5 ml dimetilaminobenzaldehidă soluție aceto-fosforică și se încălzește 10 minute pe baia de apă în fierbere, apare o colorație albastră sau verde.

Deoarece acțiunea tincturii de absint se datorește gustului său amar, farmacopeele prevăd determinarea indicelui de amăreală cuprins între 3 000 (Ceh II) și 4 000 (Sov).

Tinctura de absint compusă *(Tinctura Absinthii composita)*

Este oficializată în ÖAB și Helv V.

Se prepară din:

	ÖAB	*Helv V*
Herba Absinthii	100 g	80 g
Herba Centaurii	—	40 g
Pericarpium Aurantii amari	50 g	20 g
Rhizoma Calami	20 g	20 g
Rhizoma Galangae	—	20 g
Cortex Cinnamomi	10 g	10 g
Flores Caryophylorum	—	10 g
Radix Gentianae	20 g	—
Alcoholum 70c q.s.	1 000 ml	1 000 ml
	prin macerare	*prin percolare*

Este un lichid brun-gălbui cu miros aromatic și gust puternic amar (indice de amăreală 1 000), diluată în proporția 1 : 500 mai prezintă miros caracteristic.

Densitate = 0,900—0,910, reziduu la evaporare cel puțin 3,5% (ÖAB) și respectiv 4,5% (Helv V).

Tinctura preparată după Helv este denumită și „Tinctura amara". Această tinctură dă cu apa, cu alcoolul sau cu glicerolul soluții tulburi; cu alcoolul diluat dă soluții clare.

Extractul moale de absint *(Extractum Absinthii spissum)*

Este oficializat de Sov IX și Pol III.

Modul de preparare diferă, farmacopeea sovietică indicînd în formulă ca solvent de extracție apa cloroformată și alcoolul „în cantități suficiente" fără alte precizări.

Scanned with OKEN Scanner

Pol III macerează 10 părţi produs vegetal timp de 24 de ore cu un amestec de alcool: apă (10 : 40); macerarea este repetată cu un amestec de 5 părţi alcool şi 20 de părţi apă.

Soluţia extractivă separată se evaporă la consistenţa de extract moale.

DAB VI recomandă prepararea extractului moale de absint prin dublă macerare cu alcool de 17%. Pentru separarea substanţelor albuminoide soluţia extractivă este menţinută pe baia de apă în fierbere timp de 15 minute. După filtrare soluţia se concentrează la consistenţa de extract moale.

Se prezintă ca o masă groasă, brună-închis, cu miros aromatic de absint şi gust amar (indicele de amăreală 5 000).

Pentru identificare Sov IX prevede aceeaşi reacţie ca la tinctură, luîndu-se în lucru 0,5 g.

Pol III indică următoarea reacţie de puritate: 2 g extract se amestecă cu 18 g apă. 10 ml din soluţie nu trebuie să se tulbure la adăugare de 5 ml alcool.

Întrebuinţări. Datorită principiilor amare şi a uleiului volatil preparatele de absint prezintă o acţiune excitantă, reflexă a secreţiei gastrice avînd ca punct de plecare receptorii gustativi din gură şi ca efect favorizarea producerii sucului gastric, mărirea poftei de mîncare şi normalizarea scaunului. Sînt indicate în anorexiile convalescenţilor, ca stomahic amar şi în dispepsii. În doze mari sînt emenagoge datorită conţinutului în tujonă, putînd provoca avortul.

E. Chabrol şi colab. (379) au pus în evidenţă acţiunea coleretică.

La administrarea îndelungată au acţiune vermifugă.

J. Maruzella şi M. Freundlich (380) au studiat şi demonstrat activitatea antibiotică a extractului eteroalcoolic, bogat în ulei volatil, faţă de *Escherichia coli, Staphilococcus aureus* şi *Candida albicans.*

Tinctura de absint este folosită şi pentru corectarea gustului şi mirosului preparatelor de nucă vomică şi a substanţelor amare inodore (255).

Preparatele de absint sînt contraindicate în sarcină, în afecţiuni nervoase cu predominanţa fenomenelor de excitaţie şi în afecţiuni intestinale acute.

Doze:

Tinctura: 2—6 g (doza uzuală 10—20 picături de 2—4 ori pe zi).

Tinctura de absint compusă: 20—30 de picături pe doză, 2—3 ori pe zi.

Extractul moale: 0,5—1,0 g pe zi în pilule.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate obținute din aconit *(Tuber Aconiti)*

Din tuberele de aconit se prepară tinctura și extractul uscat. În SUA se folosește și un preparat care reprezintă 70% din activitatea tuberelor de aconit cunoscut sub numele de „Tinctura de aconit a lui Fleming".

Se folosesc tuberele plantelor *Aconitum callibotryon* Rchb. și *Aconitum tauricum* Wulf din secția *Napellus* — fam. *Ranunculaceae — Heleboreae*, plantă erbacee perenă cu rădăcina fuziformă constituită dintr-un tubercul floral de 4—10 cm lungime și 2—3 cm diametru și încă unul sau doi tuberculi nedezvoltați care poartă cîte un mugure.

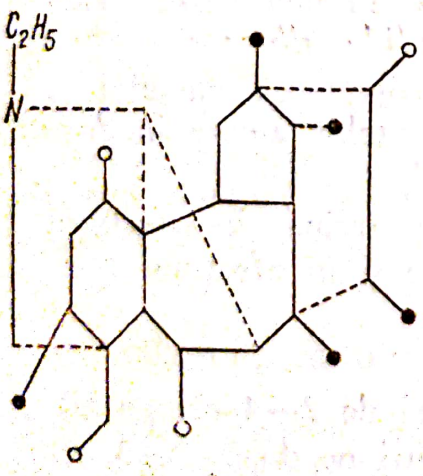
Tuberele de aconit conțin cantități variabile de alcaloizi (0,20—3,00%) dependent de originea geografică și locul de recoltare. Cel mai bogat în alcaloizi este aconitul din Pirinei și anume cel recoltat la înălțimi de 1 700—1 800 m.

Tuberculii de rezervă (nedezvoltați) conțin o cantitate de aproximativ două ori mai mare de alcaloizi decît tuberculul florifer. FR prevede minimum 0,50% alcaloizi totali. FI prevede 0,60% alcaloizi din care 30% aconitină.

Alcaloizii din aconit sînt substanțe cu caracter de esteri și se află în produsul vegetal fie liberi, fie legați de acidul aconitic:
COOH—CH(COOH)=CH—COOH.

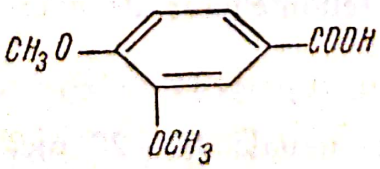
Structura chimică a alcaloizilor din aconit nu este complet elucidată; prin hidroliză se dedublează, producînd o bază, aconina (IV), și cîte o moleculă de acid acetic și acid benzoic. La alte specii de aconit, acidul benzoic este înlocuit cu acidul veratric (V).

Există așadar două grupe de alcaloizi din aconit (1), acetilbenzoilaconine și (2) acetilveratroilaconine.



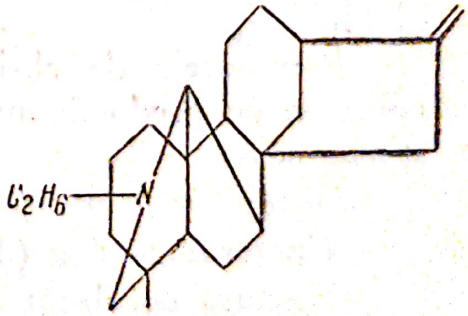
IV

Aconina



V

Acidul veratric



VI

Scheletul de bază al napelinei

Scanned with OKEN Scanner

Alcaloizii din aconitul oficinal fac parte din prima grupă: aconitina, neopelina, napelina (VI), mesaconitina, hipaconitina şi picroaconitina.

Aconitina este cel mai important alcaloid din aconit. A fost izolată de Peschier în anul 1820 şi obţinută în stare cristalină din alcool metilic, de Groves în 1860. Este solubilă în cloroform şi benzen, mai puţin solubilă în eter şi alcool, insolubilă în apă şi eter de petrol; p.t.=192—196° (204° Index Merck) [α] D=+17°. Hidroxizii alcalini precipită baza dextrogiră (p.t.=130°) care poate forma săruri cristaline levogire.

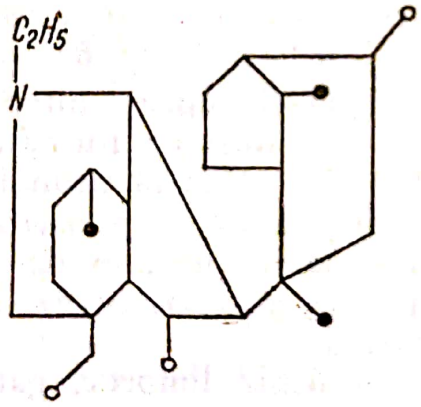
Structura chimică este parţial cunoscută. Prin hidroliză apoasă sub presiune sau la fierbere cu acizi diluaţi, aconitina se scindează într-o moleculă de acid acetic şi o moleculă de benzoilaconină.

Prin hidroliză alcalină are loc dedublarea completă, se scindează atît gruparea acetică, cît şi gruparea benzoică şi se eliberează un amino-alcool polihidric: aconina.

În afară de aconitină, în tuberele de aconit se găsesc şi alţi alcaloizi înrudiţi, cum sînt:

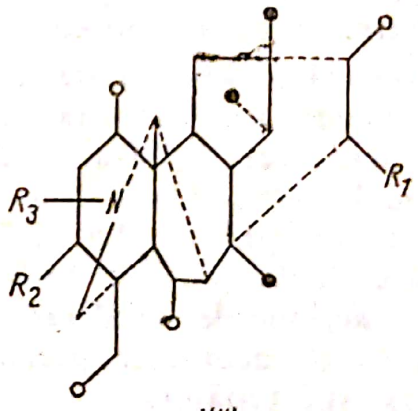
Neopelina, izolată de Schulze şi Berger (256), este constituită din neolină (VII), acid acetic şi acid benzoic.

Mesaconitina este constituită din mesaconină (VIII), acid acetic şi acid benzoic (p.t.=208°; [α] D=+25,7°).



VII

Neolina



VIII

Mezaconina

Hipaconitina este constituită din hipaconină, acid acetic şi acid benzoic (p.t.=198°; [α] D=+22,7°).

Picroaconitina (benzaconina, izoaconitina, benzoilaconina, napellina) este constituită numai din aconină şi acid benzoic; p.t.=150°.

În afară de alcaloizii aconitici, în tuberele de aconit se mai află şi alţi alcaloizi: aconelina a cărei existenţă este îndoielnică, sparteina

Scanned with OKEN Scanner

și efedrina, precum și alte substanțe cum sînt: rezine, grăsimi, inozită, acizi organici (aconitic, itaconic, malic, citric, tartric, oxalic, succinic, malonic, pirolidin-carboxilic, ascorbic), proteine, zaharuri (maltoză, zaharoză).

Tinctura de aconit *(Tinctura Aconiti)*

Este oficializată în FR și alte farmacopee: Helv, Ned, Franc.

FR prevede prepararea tincturii de aconit prin percolarea pulberii (sita V) de tubere luate în proporție de 10%, cu alcool diluat care conține 1% acid clorhidric diluat. Tot cu alcool diluat, dar fără acidulare, prepară tinctura de aconit Ned și Helv.

Față de FR VII și Franc care recomandă ca vehicul alcoolul 90°, FR modifică concentrația alcoolică și precizează că extracția se face cu amestecul de alcool diluat : acid clorhidric, iar pH-ul este limitat între 2,5 și 3,0. Prepararea tincturii de aconit în FR VII cu alcool 90° se baza pe considerentul că extracția alcaloizilor este mai completă, extractivul mai scăzut, iar stabilitatea în timp a aconitinei mai bună.

Studii mai recente au arătat că în realitate extracția alcaloizilor cu alcool 70° este tot atît de completă (54).

De altă parte E. Swanson și G. Hargraaves (258) și G. Baker (259) au demonstrat că stabilitatea alcaloizilor în tinctura de aconit este dependentă îndeosebi de pH. Aceste rezultate au fost confirmate și pentru tincturile cu o concentrație alcoolică în jur de 65—70° (260).

La preparare tinctura de aconit are pH-ul cuprins între 4,0—4,7, dar după conservare, datorită dedublării aconitinei cu formare de acid benzoic și acid acetic, pH-ul scade la 3,0—3,5. Această dedublare poate ajunge pînă la 50%. Dacă însă tinctura se prepară în prezența acidului clorhidric la un pH de 2,5—3,0 nu se observă în timp de 1 an nici o inactivare (261). Acidul fosforic, precum și acizii organici (tartric, citric), au o acțiune de stabilizare mai scăzută.

Tinctura de aconit se prezintă ca un lichid limpede, galben-brun, cu gust amar și înțepător.

FR prevede pentru identificarea alcaloizilor, agitarea a 2 ml tinctură cu 5 ml eter în prezența amoniacului (1,5 ml). Soluția eterică se evaporă, iar reziduul se tratează cu 5 picături acid fosforic și se încălzește ușor pe sită. Apare o coloratie violetă. Această coloratie apare numai după anhidrizarea acidului fosforic, de aceea este necesară încălzirea pe sită. Reacția are loc și cu acid azotic, în condiții identice.

Aceeași reacție este prevăzută și în Ned. În plus această farmacopee prevede și densitatea (0,887—0,897). Helv prevede identificarea cu ajutorul reactivului Mayer în mediu acidulat cu acid clorhidric.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de aconit trebuie să conţină 0,05% alcaloizi totali exprimaţi în aconitină. Separarea alcaloizilor se face cu eter în mediu amoniacal. Deoarece aconitina este mai solubilă în cloroform, unii autori recomandă extracţia cu cloroform. Indiferent cu ce solvent au fost extraşi alcaloizii, în solvent rămîn urme de amoniac care se pot îndepărta fie prin agitare cu tragacanta (Ned), fie prin distilarea eterului, reluarea reziduului cu încă 5 ml eter, repetarea distilării şi încălzirea pe baie a reziduului (262). Reziduul care conţine totalitatea alcaloizilor, precum şi benzoilaconina se dizolvă în alcool neutralizat şi se titrează direct cu acid sulfuric 0,02 N la indicator roşu de metil. Dat fiind consumul mic de reactiv şi faptul că virajul de la alcalin la neutru al acestui indicator nu este aşa net, unii autori prevăd titrarea indirectă, adăugînd un exces de acid sulfuric 0,02 N. Acest exces este retitrat cu hidroxid de sodiu 0,02 N, folosind ca indicator cîteva picături din amestecul de 2 părţi soluţie 0,2% roşu de metil în alcool cu o parte soluţie 0,1% albastru de metilen în alcool (262, 263). Ned recomandă de asemenea folosirea acestui indicator mixt. În aceste condiţii virajul verde care se obţine este foarte net. F. Gstirner (264) şi mai tîrziu H. Mühlemann şi R. Weil (261) prevăd modificarea mersului analizei, purificînd mai bine alcaloizii pentru a se realiza un şi mai mare viraj al indicatorului.

Metoda se bazează pe saponificarea aconitinei şi benzoilaconinei cu hidroxid de sodiu 5%, eliberarea acizilor organici cu acid fosforic concentrat, antrenarea acestora cu vapori de apă şi titrarea cu NaOH 0,1 N.

Se efectuează iniţial dozarea alcaloizilor totali (t); din aceasta se scade procentul de benzoilaconină (x) calculat cu ajutorul formulei:

$$x = \frac{100\ (2\ a - b)}{a}$$

în care:

a = numărul de ml H_2SO_4 0,1 N necesari titrării alcaloizilor totali;
b = numărul de ml NaOH 0,1 N necesari titrării acizilor antrenaţi cu vapori de apă.

Diferenţa t—x reprezintă cantitatea de aconitină nededublată.

Alte metode propuse anterior separau acidul acetic eliberat prin menţinere în exsicator cu vacuum, iar acidul benzoic rămas era titrat cu NaOH 0,1 N (266, 262).

Pentru separarea totalului de alcaloizi se poate folosi şi cromatografia pe coloană cu oxid de aluminiu.

Metoda propusă de M. Kuntze şi M. Hädicke (268) constă în trecerea unei cantităţi de 20 g tinctură de aconit printr-o coloană care conţine 10 g Al_2O_3 bazic (Woelm). Coloana este apoi eluată cu 50 ml alcool 90°. Eluatul este concentrat la 10 ml şi se titrează cu acid clor-

hidric 0,1 N (indicator roşu de metil). 1 ml HCl 0,1 N corespunde la 64,54 mg aconitină. Rezultatele obţinute sînt cu cel mult 7% mai mari decît cele obţinute prin metoda din DAB VI.

O altă metodă de separare cromatografică a aconitinei şi a pseudoaconitinei o propune A. Denoël (269).

Deşi totalul alcaloizilor nu scade practic timp de un an, studiile efectuate asupra raportului aconitină : alcaloizii totali arată o scădere în timp a aconitinei. De altă parte însăşi constituţia produsului vegetal diferă atît în ce priveşte conţinutul în alcaloizi, cît şi în ce priveşte raportul dintre aceştia. Ţinînd seama de faptul că prin dedublarea aconitinei apar în produs cantităţi variabile de benzoilaconină şi aconină cu o toxicitate şi activitate terapeutică mult scăzută, se impune dozarea separată a aconitinei. Menţionăm că benzoilaconina este de 400—500 ori şi aconina de 3 500—4 000 ori mai puţin toxică decît aconitina.

G. Baker şi B. Jordan (270) prezintă o metodă bazată pe diferenţa între constanta bazică a aconitinei şi a benzoilaconinei, ultima fiind bază mai puternică.

Alte metode au fost propuse de O. Schulze (271) şi H. Neugebauer (263).

Cum activitatea fiziologică variază dependent de raportul între diferiţii alcaloizi şi chiar la aconitine variază după proveniența acestora, Franc prevede determinarea toxicităţii, precizînd că toxicitatea unui ml tinctură trebuie să fie echivalentă cu aceea a 0,15 mg de aconitină. DL_{50}/kg de animal trebuie să fie cuprinsă între 1,6—3,2 ml (NF indică echivalenţa cu 0,159 mg).

Compararea toxicităţii se efectuează pe cobai de 300 g din aceeaşi colonie şi cu variaţii mici în greutate. Se injectează diluţii cunoscute de tinctură de aconit comparativ cu o soluţie standard de aconitină stabilindu-se doza care omoară în 6 ore cel puţin 3 şi cel mult 7 din 10 animale.

Doza se consideră echivalentă cînd diferenţa de mortalitate între martor şi tinctura de încercat nu trece de 2 animale din 10. Se admite o diferenţă de $\pm 20\%$ faţă de standard.

Unii autori (272) au arătat că dacă se folosesc şoricei albi eroarea este de 1%. I. Barr şi B. Nelson (273) folosesc injecţii intravenoase şi compară DL_{50} a soluţiei standard cu diluţia tincturii. O. Christensen şi B. Nelson (274) propun o metodă bazată pe doza minimă necesară să producă emesis la porumbei.

Squibb a propus un test biologic cu valoare calitativă. Acesta constă din determinarea celei mai mici cantităţi care menţinută în gură timp de 1 minut dă senzaţia de furnicătură. Se prepară o soluţie extractivă apoasă reprezentînd 1 p. drog la 600 p. apă. 4 ml din această soluţie se menţin 1 minut în partea anterioară a cavităţii bucale. Un produs

Scanned with OKEN Scanner

vegetal corespunzător trebuie să dea o senzaţie caracteristică. Dacă timp de 15 minute de la efectuarea testului nu se observă nimic, se repetă determinarea cu concentraţii mai mari.

În afara determinării cantitative a alcaloizilor FR prevede şi determinarea reziduului prin evaporare (minimum 2,5 g%).

După unele date din literatură reziduul uscat poate atinge 3,75—4,8% în tincturile preparate cu alcool 70° şi 2,7—3,1 g la prepararea cu alcool 90°.

Conservarea tincturii de aconit nu ridică probleme speciale. Farmacopeea nu prevede în mod special timpul de păstrare sau o verificare a conţinutului în alcaloizi, astfel încît după prevederile generale din monografia „Tincturae" timpul de păstrare este de 2 ani.

Unele date din literatură (270, 276) arată că tinctura de aconit se inactivează prin păstrare; alţi autori (277) studiind diferite tincturi de aconit păstrate timp de un an la lumina zilei sau supuse radiaţiilor ultraviolete timp de 96 de ore arată că practic în tinctură nu survin inactivări.

Franc prevede că tinctura de aconit nu trebuie să fie folosită mai mult de 3 ani după ultimul său control.

Tinctura de aconit intră în compoziţia mai multor poţiuni contra bronşitei acute, a astmului, în picături de tuse, picături antinevralgice, în siropul de bromoform compus (Franc).

Pentru prepararea siropului de aconit R. Freudweiler (278) recomandă amestecarea a 5 g tinctură de aconit cu 95 g sirop simplu. Conţinutul în alcaloizi al siropului este 0,0025 g%.

În preparatele farmaceutice în care se foloseşte tinctura de aconit trebuie să se evite mediul alcalin. Deşi în concentraţiile folosite nu survine precipitarea alcaloizilor există însă riscul unei rapide inactivări, deoarece stabilitatea alcaloizilor în mediu alcalin este mai redusă la diluţii foarte mari. A. Hottinger (279) arată că o soluţie de aconitină 0,5 mg% (corespunzătoare la 1 g tinctură diluată în 100 g soluţie) se inactivează aproximativ 30% în 24 de ore.

Extractul uscat de aconit *(Extractum Aconiti siccum)*

Pentru prelucrarea pulberilor compuse şi a pilulelor cu aconit se pretează extractul uscat, care conţine 0,50 g% alcaloizi totali. După R. Freudweiler (278) acest extract, mai stabil ca tinctura, poate folosi la prepararea ex tempore a tincturii în farmacie prin dizolvarea a 10 g extract uscat în 90 g alcool 25° şi aducerea tincturii obţinute la pH 2,5—3,0 cu acid clorhidric.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul uscat de aconit corespunde la trei părţi produs vegetal.

Întrebuinţări. Extern, preparatele de aconit aplicate pe piele sau mucoase produc o excitare iniţială a terminaţiilor nervoase senzoriale, urmată de o scădere a sensibilităţii ca o consecinţă a anesteziei. În acelaşi timp apare o senzaţie de căldură urmată de o furnicătură caracteristică, prurit, diverse parestezii, ajungînd pînă la anestezie deplină.

Intern, aconitul sub formă de tinctură sau extract, acţionează electiv pe terminaţiile nervoase senzoriale în special ale trigemenului, fiind util în tratamentul nevralgiilor rebele ale trigemenului, al ticurilor dureroase faciale şi al sciaticii.

În afară de acest efect antinevralgic, preparatele de aconit sînt recomandate intern pentru a calma activitatea cardiacă, respiratorie şi tusea; mai rar în gastralgii şi în unele cazuri de vomismente incoercibile.

În urma studiilor lui J. Vavasseur (281) care a demonstrat că între titrul alcaloidic şi activitatea biologică a preparatelor de aconit (tinctura) nu există o dependenţă direct proporţională, se recomandă dozarea biologică a acestor preparate şi o mai mare prudenţă în administrare.

S-a arătat astfel că diverse probe de tinctură de aconit aduse la titrul oficial în alcaloizi au prezentat o activitate biologică variind de la 1 la 20.

De altă parte R. Benigni a arătat încă din anul 1930 (282) că unele varietăţi de aconit conţin aconitine mai toxice (de exemplu japaconitina), dar care nu s-au demonstrat ca fiind în acelaşi timp mai active terapeutic.

Preparatele de aconit sînt contraindicate în afecţiunile cardiace şi vasculare.

În doze mari provoacă otrăviri grave, adesea mortale. Simptomele urmează în ordinea următoare: greaţă, dispnee, furnicături ale limbii, nasului, buzelor, midriază, neregularitatea şi oprirea funcţiilor respiratorii şi cardiace, moartea prin asfixie.

În caz de intoxicaţii se recomandă aşezarea bolnavului în poziţie orizontală cu capul în jos şi menţinerea temperaturii normale prin încălzire. Se va evacua conţinutul stomacului cu o sondă gastrică (nu se vor administra emetice) şi se va administra tanin, iodură de sodiu sau permanganat de potasiu în soluţie diluată. Parenteral se recomandă injecţii cu sulfat de magneziu, analeptici cardiaci şi respiratorii.

I. Hartung (284) a propus utilizarea atropinei cu foarte bune rezultate.

Se mai poate recurge la eter, digitală, stimulente, respiraţie artificială.

Scanned with OKEN Scanner

Doze: tinctura de aconit se administrează în picături (60 de picături=1 g). Doza maximă pentru o dată este de 0,30 g; pentru 24 de ore, de 0,60 g; la copii între 3 şi 5 ani; 2 picături o dată; 5 picături în 24 de ore; între 6 şi 10 ani; 5 picături o dată; 10 picături în 24 de ore; între 11 şi 15 ani: 5 picături o dată; 15 picături în 24 de ore; nu se administrează copiilor sub 3 ani.

Extractul uscat de aconit se administrează în pulberi sau pilule în doze de cel mult 0,03 g pentru o dată şi 0,06 g în 24 de ore.

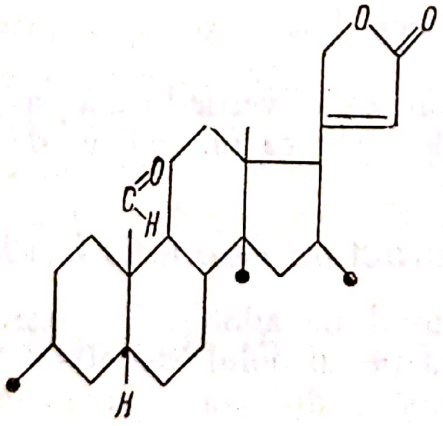
Preparate obţinute din adonis *(Herba Adonis)*

Din iarba de adonis se prepară tinctura, extractul fluid şi infuzia.

Se foloseşte planta întreagă (fără rădăcină) de la *Adonis cernalis* — *Fam. Ranunculaceae, Anemoneae.*

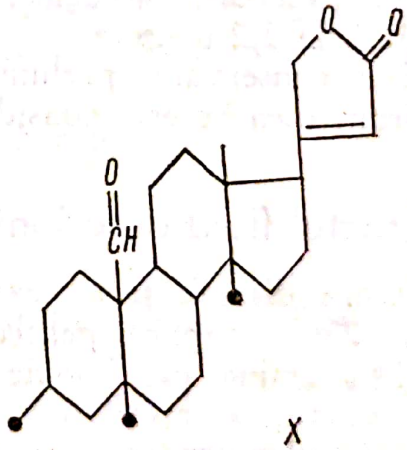
În toate organele aeriene ale plantei, dar mai ales în flori, se află răspîndiţi compuşi glicosidici cardiotonici cu o structură nedefinită: complexul adonidină constituit din două fracţiuni: adonidosidul şi adonivernosidul şi un acid, acidul adonidinic.

T. Reichstein şi colab. (285) au izolat din fracţiunea adonidosid, adonitoxina cristalizată izomeră cu convalatoxina, iar din fracţiunea adonivernosid, cimarina. Aceşti glicozizi au fost scindaţi mai departe ajungîndu-se în cazul adonitoxinei la adonitoxigenina (IX) şi ramnoză, iar în cazul cimarinei la strofantidină (X) şi cimaroză.



IX

Adonitoxigenina



X

Strofantidina

În afară de glicozide care se află în flori în concentraţie de aproximativ 1%, iarba de adonis mai conţine o pentoză: adonitol izomer cu arabita şi xilita.

Datorită variaţiilor în compoziţie, produsul vegetal se standardizează la 2 000 unităţi broască pe gram (FD/g).

Doze: tinctura de aconit se administrează în picături (60 de picături=1 g). Doza maximă pentru o dată este de 0,30 g; pentru 24 de ore, de 0,60 g; la copii între 3 şi 5 ani; 2 picături o dată; 5 picături în 24 de ore; între 6 şi 10 ani; 5 picături o dată; 10 picături în 24 de ore; între 11 şi 15 ani: 5 picături o dată; 15 picături în 24 de ore; nu se administrează copiilor sub 3 ani.

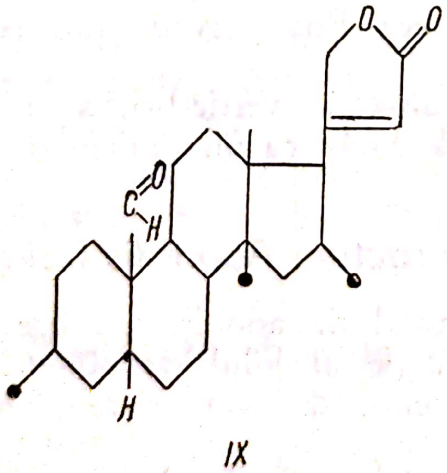
Extractul uscat de aconit se administrează în pulberi sau pilule în doze de cel mult 0,03 g pentru o dată şi 0,06 g în 24 de ore.

Preparate obţinute din adonis *(Herba Adonis)*

Din iarba de adonis se prepară tinctura, extractul fluid şi infuzia. Se foloseşte planta întreagă (fără rădăcină) de la *Adonis cernalis* — *Fam. Ranunculaceae, Anemoneae.*

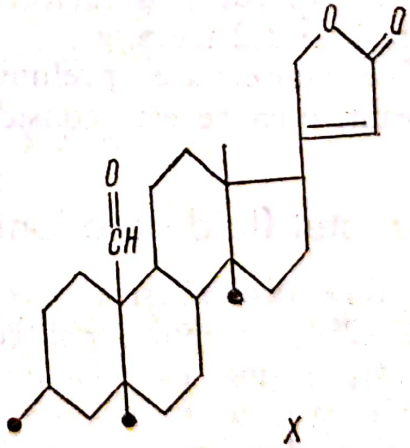
În toate organele aeriene ale plantei, dar mai ales în flori, se află răspîndiţi compuşi glicosidici cardiotonici cu o structură nedefinită: complexul adonidină constituit din două fracţiuni: adonidosidul şi adonivernosidul şi un acid, acidul adonidinic.

T. Reichstein şi colab. (285) au izolat din fracţiunea adonidosid, adonitoxina cristalizată izomeră cu convalatoxina, iar din fracţiunea adonivernosid, cimarina. Aceşti glicozizi au fost scindaţi mai departe ajungîndu-se în cazul adonitoxinei la adonitoxigenina (IX) şi ramnoză, iar în cazul cimarinei la strofantidină (X) şi cimaroză.



IX

Adonitoxigenina



X

Strofantidina

În afară de glicozide care se află în flori în concentraţie de aproximativ 1%, iarba de adonis mai conţine o pentoză: adonitol izomer cu arabita şi xilita.

Datorită variaţiilor în compoziţie, produsul vegetal se standardizează la 2 000 unităţi broască pe gram (FD/g).

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de adonis *(Tinctura Adonidis)*

Este oficializată în DAB VI, Pol şi Helv V. Farmacopeea polonă o denumeşte *Tinctura Adonidis vernalis titrata* şi o prepară prin percolare cu alcool diluat, din iarba de adonis titrată, luată în proporţie de 20%.

Helv V foloseşte aceeaşi formulă de preparare. DAB VI prevede proporţia de 10% produs vegetal.

Tinctura de adonis se prezintă ca un lichid brun-verzui cu miros caracteristic şi gust dulce amărui, care la diluare cu jumătate din volumul său de apă se tulbură şi capătă o coloraţie verde murdară; cu glicerolul dă o soluţie clară.

Pentru identificare Helv V şi Pol prevăd o probă de spumificare. Proba se execută astfel: 1 ml tinctură se diluează cu apă la 100 ml şi se agită într-un cilindru gradat cu diametrul de 3 cm. După o oră de repaus trebuie să mai persiste cel puţin un inel de spumă.

O reacţie caracteristică înscrisă în Helv V este reacţia de precipitare cu acid tanic: reziduul evaporării a 5 g tinctură se ia cu 5 ml apă, soluţia se filtrează şi la tratare cu 1 ml soluţie de acid tanic dă un precipitat.

Pol prevede D=0,905—0,915; reziduul la evaporare 4—4,5%, reziduul la calcinare 0,22—0,30 şi un conţinut în alcool de 64—69%.

Pentru determinarea cantitativă Helv V nu indică nici o determinare a componentelor active.

Valoarea terapeutică a preparatelor de adonis se stabileşte însă numai prin procedee biologice, de aceea Pol prevede dozarea biologică şi limita de 3,2 u.e.p./g.

După o conservare prelungită culoarea verde-brună a tincturii trece în brun, ceea ce este considerat de Helv ca un indiciu de alterare.

Extractul fluid de adonis *(Extractum Adonidis fluidum)*

Literatura discută şi un extract total de adonis. Un brevet a lui Kohlstaed (286) propune pentru extracţie alcoolul de 40—60° cu un conţinut 5% amină care poate fi mono-, di- sau trietanolamina sau metenamina.

Alt procedeu extrage glicozidele din produsul vegetal cu alcool 60°, concentrează la un extract uscat pe care îl dizolvă în cinci părţi trietanolamină. Soluţia este filtrată şi diluată cu alcool de aproximativ 27° (v/v) la titrul de 16 u.e.p./g.

Extractul fluid este mai stabil de aceea DAB VI recomandă folosirea lui la prepararea tincturii prin amestecare cu alcool diluat în proporţia de 20 g extract fluid: 80 g alcool diluat.

Scanned with OKEN Scanner

Infuzia de adonis *(Infusio Adonidis)*

Infuzia de adonis este oficializată în Ital şi Ned care recomandă concentraţii foarte diferite: 0,5% Ned şi respectiv 4% Ital, Ned insistă asupra faptului că pulberea de produs vegetal să fie foarte fină.

W. Kern (287) propune pentru prepararea infuziei de adonis următorul procedeu: produsul vegetal se umectează şi se agită cu jumătatea cantităţii de apă prescrisă. După 15 minute se adaugă restul apei în fierbere, se agită şi după 15 minute se filtrează prin vată. Reziduul se spală cu apă pînă se obţine greutatea prescrisă. Y. Ahoven (288) arată că prin infuzarea în raportul 1/5% randamentele de extracţie sînt maxime în timp ce în infuzia 10% se regăsesc doar 85% din totalul principiilor active. Prin păstrare infuziile de adonis se tulbură şi permit dezvoltarea de ciuperci, cu toate acestea principiile active se menţin nedegradate în proporţia de 68—92% cel puţin trei săptămîni (288). Acest fapt a fost sesizat anterior şi de A. U. Mohnacieva (289).

Intrebuinţări. Preparatele de adonis au o acţiune asemănătoare digitalei, dar fiind mai puţin active sînt folosite în tratamente prelungite sau interdigitalice. Prezintă chiar unele avantaje prin faptul că nu au acţiune cumulativă şi nu măresc presiunea sanguină. Fiind şi diuretică, tinctura de adonis se asociază cu digitala atunci cînd se urmăreşte de la aceasta o acţiune diuretică mai intensă.

Intră în compoziţia unor poţiuni diuretice sau cardiotonice alături de tinctura de scila.

Doze: tinctura se administrează în doze de cel mult 1 g o dată şi 3 g pe zi (Helv). Alte farmacopee indică doze mai ridicate (Pol): 3 g o dată; 10 g pe zi.

Extractul fluid: 1 g pentru o dată; 3 g zi.

Infuzia 4%; 25 g o dată; 75 g pe zi.

Preparate obţinute din Aesculus *(Semen Aesculi)*

Din seminţele de castane de India stabilizate se prepară alcoolatura şi extractul moale. Se folosesc seminţele decorticate de la arborele *Aesculus Hippocastanum* L. fam. *Hippocastaneae.*

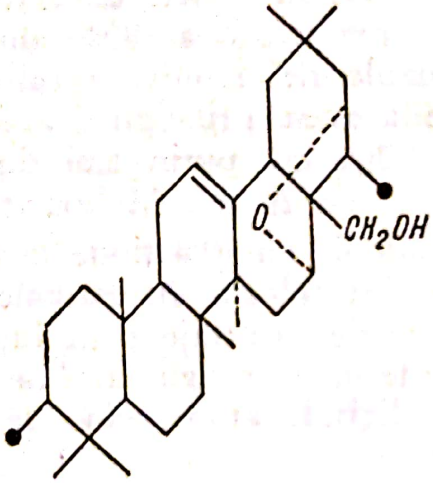
Seminţele decorticate şi uscate conţin în majoritate amidon (22—47%), mai conţin: proteine (8—10%), un ulei gras (5—7%), zaharuri (7—17%). În afară de acestea, castanele conţin saponine (24—28%), flavone, vitamine din grupa B, vitamina C, provitamina D, aminoacizi etc.

Scanned with OKEN Scanner

Componenta activă este o saponină hemolitică, escina. În seminţe se mai află şi o saponină nehemolitică: criptoescina, lipsită de acţiune terapeutică.

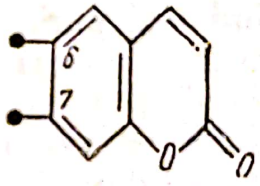
Escina se prezintă în două forme izomere: α- şi β-escina care prin hidroliză alcalină se scindează într-un aglicon, escigenină (XI), diverse zaharuri (glucoză, xiloză), acid acetic, acid α-metil-βoxibutiric şi acid D-gluconic.

Escigenina este o triterpenă pentaciclică din grupa β-amirină—acid oleanic. Formula a fost propusă de G. Cainelli, A. Melera, D. Arigoni şi O. Jeger (290).



XI

Escigenina



XII

Esculetina

Produsul vegetal mai conţine o oxicumarină: esculina (un 6-β-D-glucozid) care prin scindare eliberează agliconul esculetina (XII) identic cu cicorigenina (6-7-dioxicumarina).

Alcoolatura de Aesculus (*Alcoolatura Aesculi stabilisati*)

Este oficializată în Franc care prevede următorul mod de lucru: într-un balon cu dop rodat, prevăzut cu refrigerent cu reflux se introduc 1 000 g alcool 75° şi se aduc la fierbere; se adaugă 1 000 g castane proaspete, decorticate şi tăiate în 2—4 fragmente şi se montează refrigerentul fără a întrerupe fierberea; se menţine în fierbere încă 20 de minute, se lasă să se răcească şi se decantează alcoolul. Castanele se pulverizează, se readuc în balon cu alcoolul, se fierb încă 20 de minute la reflux, se completează cu alcool 75° la greutatea iniţială, se filtrează şi se stoarce alcoolatura obţinută.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolatura de castane stabilizate se prezintă ca un lichid limpede, galben, cu gust înţepător şi greţos, care se menţine limpede la diluare cu un volum egal de apă.

Extractul moale de Aesculus *(Extractum Aesculi stabilisati)*

Franc prevede alături de alcoolatură şi extractul moale preparat cu alcool 60° prin percolarea pulberii de castane decorticate şi stabilizate, cum s-a arătat la alcoolatura de castane. Soluţia extractivă este concentrată sub presiune redusă şi temperatură joasă pînă la obţinerea consistenţei de extract moale.

Literatura discută şi un extract fluid de castane neoficial, care corespunde la patru părţi produs vegetal.

Extractul de castane se prezintă ca o masă de consistenţă moale, de culoare brună sau roşie-brună. Se dizolvă complet la 10 p. alcool de 60°.

Intrebuinţări. Preparatele de castane de India manifestă o acţiune vasoprotectoare, antiexsudativă şi antiedemigenă, determină mărirea rezistenţei capilare.

Acţiunea se datoreşte exclusiv saponinei escina (291) şi este mai persistentă decît acţiunea rutosidului fiind superioară acestuia de aproximativ 600 de ori. Administrate pe cale bucală activitatea lor este considerabil scăzută.

După G. Vogel şi H. Euhel (292) activitatea preparatelor de castane se manifestă numai cînd funcţia corticosuprarenalelor este normală.

Datorită acestei acţiuni preparatele de castane sînt indicate în tratamentul flebotrombozelor, al hemoroizilor, în diateza hemoragică etc.

Observaţii. Preparatele oficinale de castane fiind prelucrate din seminţele decorticate nu conţin esculină (un glicosid dihidroxicumarinic), nici agliconul acesteia, esculetina. Aceste substanţe se află în coaja şi pericarpul fructului, nu în sămînţă. Ca atare efectele terapeutice ale preparatelor din castane nu se datoresc prezenţei acestor cumarine. Singura acţiune sigură a esculinei este aceea de a absorbi radiaţiile ultraviolete, protejînd astfel tegumentele de acţiunea razelor solare (unguente cu 4% esculină).

Doze: alcoolatura se administrează sub formă de picături în doze de 0,05—0,20 g.

Extractul fluid (1 p=4 p produs vegetal) se administrează intern în doze de 0,05—0,20 g.

Extractul moale se prelucrează sub formă de supozitoare în doze de 0,01—0,03 g pe supozitor, precum şi în unguente antihemoroidale, în concentraţie de 1—1,5%.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate obținute din agropirum *(Rhizoma graminis)*

Din rizomul de agropirum se prepară extractul moale și decoctul. Se folosește rizomul plantei *Agropyrum repens* P. fam. *Graminaceae* (*Triticinae*).

Rizomul de agropirum (pir) conține un fructozan: triticina (7—8%), manită, fructoză (3%), substanțe minerale (4,5% cenușă) cu SiO_2, Al_2O_3, Fe_2O_3, Na_2O și CaO și un ulei eteric (0,0065%) care conține agropirenă (1-fenil-hexa-2,4-diin) (XIII).

$$C_6H_5CH_2-CH=CHC\equiv CCH_3$$

XIII

Agropirena

Această substanță prin oxidarea grupării $-CH_2-$ formează o cetonă cu activitate antibiotică (293).

Extractul moale de agropirum *(Extractum graminis spissum)*

Franc prevede extractul moale de agropirum obținut prin digestia cu apă a rizoamelor (1 : 8) și concentrarea la consistența de extract moale.

Se prezintă ca o masă moale brună-roșiatică, dînd cu apa o soluție aproape limpede.

Intrebuințări. Obișnuit se folosește decoctul (5 : 200) fie ca atare, fie ca vehicul pentru substanțele medicamentoase diuretice, el însuși avînd o acțiune diuretică și antiinflamatoare a aparatului genito-urinar. C. Pegoraro (294) a studiat acțiunea extractului de agropirum în hipertensiunea arterială demonstrînd pe om o acțiune hipotensivă marcată (în injecție intramusculară), dar de scurtă durată (aproximativ două ore). Această acțiune este mai marcată asupra tensiunii maxime, mai puțin asupra minimei. Experimentările făcute pe cîini arată că scăderea tensiunii arteriale este datorită măririi circulației prin artera renală și sporirii diurezei.

Extractul moale de agropirum se administrează obișnuit asociat cu preparate obținute din alte produse vegetale diuretice (equisetum, ortosifon) cu sau fără adaus de metenamină.

Din extractul moale se pot prepara șase părți extract fluid corespunzător drogului, iar tinctura prin diluarea extractului fluid (20 : 80) cu alcool de 20°.

Scanned with OKEN Scanner

Siropul de agropirum se poate prepara din extractul fluid în concentrație de 5%.

Franc recomandă folosirea extractului moale de agropirum pentru diluarea extractului de opiu în vederea aducerii la titrul oficial în alcaloizi.

Doze: Extractul moale: pînă la 1 g și chiar mai mult pe zi.

Extractul fluid: 5 g pe zi.

Tinctură: 25 g pe zi.

Siropul: o lingură la 3 ore.

Preparate obținute din aloe (*Aloe*)

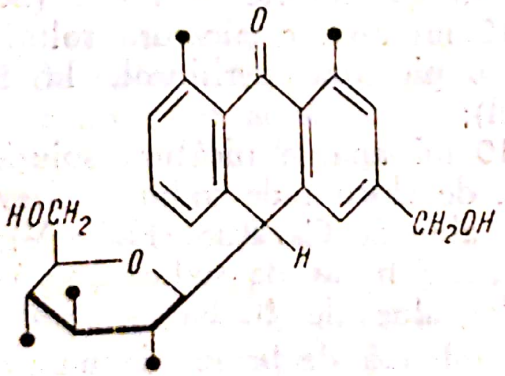
Din sucul frunzelor de aloe, evaporat la soare sau la cald se prepară tinctura de aloe, tinctura de aloe compusă și extractul uscat de aloe.

Se folosește sucul frunzelor de *Aloe ferox* Mill. fam. *Liliaceae-Aloeae* și a altor specii cum sînt: *Aloe vulgaris* Lamk.

Aloe conține compuși antracenici, în parte liberi și în parte combinați sub formă glicozidică:

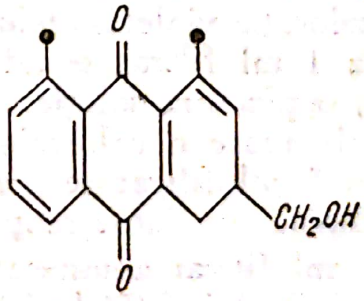
1) aloina sau barbaloina care este un derivat 1,8 dioxi—3—oximetil—10— [1′—5′—anhidroglucosil] —9—antronă (XIV).

2) aloe-emodina sau rottlerina care este 1,8—dioxi—3—oximetil—antrachinonă (XV).



XIV

Barbaloina



XV

Aloeemodina

Conținutul în aloină variază după H. Auterhoff și B. Ball (295) pînă la cel mult 52% în timp ce aloeemodina ajunge abia la 0,5%. FR prevede ca aloe să conțină cel puțin 5% aloină.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de acești derivați oximetilantrachinonici aloe mai conține și o rezină (16—63%) care prin hidroliză alcalină dă acid p-cumaric, acid acetic și rezinotanol. Acesta din urmă produce prin hidroliză un aglicon tanolic și arabinoză.

Tinctura de aloe *(Tinctura Aloe)*

Este oficializată în majoritatea farmacopeelor (FR VI, DAB/D, Helv V, Ned, Sov IX, Pol III; nu a mai fost inclusă nici în FR nici în FR VIII.

Tinctura de aloe se prepară prin macerarea aloesului (FR VI, DAB/D, Ned) sau solubilizarea extractului uscat de aloe (Helv V, Sov IX, Pol III) în proporție de 20% aloe sau 16% extract uscat de aloe, în alcool de 40° (Sov IX, Pol III), 70° (FR VI, Ned), 90° (DAB/D) sau 95° (Helv V).

DAB/D prevede ca la preparare să se dilueze tinctura cu alcool de 90° pînă ce se obține un produs cu 1,2—1,5% derivați antracenici. Celelalte farmacopee aduc tinctura obținută la volumul prescris.

Tinctura de aloes se prezintă ca un lichid verde-brun închis sau negru-brun, cu miros caracteristic și gust foarte amar.

Pentru identificare se folosește soluția obținută prin diluarea a 1 ml tinctură cu 20 ml apă fierbinte, soluția fierbinte trebuie să fie limpede, iar la răcire se tulbură cu apariția unui slab precipitat galben, soluția se filtrează;

— la 1 ml filtrat se adaugă 10 ml apă și o picătură soluție sulfat de cupru, lichidul se colorează în galben-intens; aloină (Sov IX);

— la 1 ml filtrat se adaugă 10 ml apă, o picătură soluție sulfat de cupru, o picătură acid acetic și o picătură perhidrol, la încălzire apare o coloratie violetă: aloină (Ned);

— la 1 ml filtrat se adaugă 10 ml apă, o picătură soluție sulfat de cupru, o picătură soluție saturată de clorură de sodiu și cîteva picături alcool; apare o coloratie roșie: aloe de Curaçao (Helv V);

— în 5 ml filtrat se dizolvă 0,1 g borat de sodiu; în 15 minute soluția capătă o fluorescență verde; aloe de Barbados (Sov, Helv);

— 1 ml filtrat amestecat cu 1 ml apă de brom, dă un precipitat intens galben: aloină (Helv V).

T. M. Brody, R. F. Voigt și F. T. Macker (296) propun extragerea antrachinonelor libere cu cloroform, iar a celor legate, prin încălzire la reflux cu acid sulfuric 25% și cloroform. Soluția cloroformică este trecută peste o coloană care conține 1 p. oxid de magneziu și 3 p. celită. Apare o zonă roșie-deschis de aloemodină, o zonă slab roșie de izoemodină, o zonă galbenă de antranoli și o zonă brună-roșie.

Scanned with OKEN Scanner

— DAB/D prevede identificarea cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G, folosind ca developant amestecul de acetat de etil: metanol: apă (100 : 17 : 13). Placa se usucă la 20° şi se priveşte la lumina zilei şi în U. V. Cromatograma prezintă un spot galben cu acelaşi Rf cu al substanţei etalon (aloină). În U. V. la 360 nm (filtrul UG 2) spotul se vede la început brun, apoi galben.

Majoritatea farmacopeelor prevăd determinarea reziduului la evaporare care pentru tinctura preparată din aloe este 15% (Ned), iar pentru tinctura preparată de extractul de aloe este cuprins între 11,1—12,1 (Pol III) şi 15,5—16,0% (Helv V, Sov IX).

Unele farmacopee indică şi densitatea tincturii care pentru tinctura preparată din aloe este cuprinsă între 0,880—0,910 (DAB/D) şi 0,943—0,953 (Ned), iar pentru tinctura preparată din extract uscat de aloe este 1,005—1,012 (Pol III). Pol mai prevede şi reziduul la calcinare: 0,15%.

Dozarea aloinei se poate efectua prin procedeul propus de H. Auterhoff şi B. Ball (295) bazat pe coloraţia roşie care se obţine în prezenţa soluţiei de hidroxid de sodiu 5% care conţine şi 2% amoniac

FR prevede pentru dozarea aloinei din aloe încălzirea a 0,02 g timp de trei ore la reflux, cu 1 ml soluţie clorură ferică 25% şi 10 ml acetonă, aducerea la sicitate şi extragerea oximetilantrachinonelor eliberate cu n-butanol fierbinte în mediu de acid clorhidric Oximetilantrachinonele sînt puse în evidenţă cu soluţia de hidroxid de sodiu: amoniac, iar concentraţia la sută prin determinarea la fotocolorimetru a coloraţiei roşie-vişinie (la lungimea de undă de 530 nm) faţă de o soluţie 1% de clorură de cobalt.

DAB/D recomandă separarea totalului de oximetilantrachinone pe pulbere de poliamidă într-o coloană de cromatografie, eluarea cu metanol şi evaporarea acestuia într-un balon la care poate fi adaptat un refrigerent cu reflux. Se adaugă clorură ferică şi metanol şi se menţine în fierbere trei ore, continuînd cum s-a arătat mai înainte. Ca soluţie etalon se foloseşte 1,8 dihidroxiantrachinonă.

H. Morle (297) propune pentru dozarea oximetilantrachinonelor reduse, determinarea în paralel a extincţiei la 510 nm a unei probe la care s-a adăugat metaperiodat de sodiu şi amoniac şi a unei probe numai cu amoniac. Această metodă a fost inclusă în DAB/D la monografia „Extractum aloes sicoum".

K. W. Gerritsma şi colab. (298) separă aloina prin cromatografie în strat subţire pe silicagel, folosind ca developant un amestec de cloroform: alcool (3 : 1). Spotul este localizat în lumină UV; oxialoina este extrasă cu metanol şi determinată fotocolorimetric prin metoda Auterhoff (S = 355 nm).

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de aloe compusă *(Tinctura Aloes composita)*

Este oficializată în Helv V sub denumirea de *Elixir ad longam vitam;* în Jug II sub denumirea de *Tinctura Suecica* şi în Ceh II.

Formulele de preparare diferă, precum reiese din tabelul 21.

În partea de jos a tabelului sînt date caracteristicile mai importante; reziduu prin evaporare, densitate.

TABELUL 21

	Helv V	*Jug II*	*Ceh II*
Aloes	—	3	3
Extractum Aloes	2,5	—	—
Rhizoma Rhei	—	0,5	0,5
Extractum Rhei	0,2	—	—
Radix Gentianae	—	0,5	0,5
Extractum Gentianae	0,2	—	—
Rhizoma Zedoariae	0,5	0,5	—
Stigmata Croci	—	0,5	—
Tinctura Croci	5	—	—
Radix liquiritiae	—	—	2
Tinctura Mirrhae	2,5	—	—
Oleum Anisi	—	—	0,1
Fungus Laricis	0,5	—	—
Spiritus dilutus ad	100	100	100
Reziduu prin evaporare	3%	3,5%	2,7%
Densitate	—	0,905— —0,919	0,9— —0,91

Literatura prevede şi o tinctură de aloe compusă neoficială sub numele de *Elixir Hager* utilizată ca digestiv, cu următoarea formulă:

Tinctura Aloes	20 ml
Tinctura Cinchonae	20 ml
Tinctura Gentianae	20 ml
Tinctura Rhei	20 ml
Tinctura Strichni	20 ml

Se administrează cîte XV—XXV picături înainte de mese.

Farmacopeele nu dau metode de dozare a componentelor; Jug II şi Helv V indică o probă limitativă de coloraţie pentru crocus; diluţia 0,2 ml% (Helv V) respectiv 20 de picături% (Jug II) trebuie să prezinte o coloraţie galbenă evidentă (pentru primele două formule).

Ceh II prevede identificarea aloinei cu apă de brom.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul uscat de aloe *(Extractum Aloes siccum)*

Este oficializat în majoritatea farmacopeelor (Ceh II, Jug II, Pol III, Sov IX, Hung, Ned, Helv, DAB/F, Nord, Jap).

La prepararea extractului uscat de aloe se urmăreşte îmbogăţirea produsului în aloină şi îndepărtarea balastului de rezine care după unii autori, pe lîngă faptul că nu au acţiune purgativă, produc colici. Pentru aceasta, farmacopeele folosesc două procedee diferite. Helv şi Jug II realizează un extract uscat de aloe, folosind ca solvent acetona. Extracţia are loc prin macerare în trei reprize cu un total de 10 p. acetonă faţă de produsul vegetal. Randamentele realizate sînt maxime: 1 p. extract corespunde la 1,25 p. aloe (80%).

Celelalte farmacopee procedează astfel: 1 p. aloe se dizolvă în 5—10 p. apă în fierbere. Apoi se amestecă cu 5 p. apă rece cînd rezina precipită fiind solubilă numai în apă fierbinte. După 5 ore (DAB/F, Hung, Ned) respectiv două zile (Nord, Jap) sau 6 zile (Pol III) soluţia extractivă se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. Prin acest procedeu se obţine aproximativ 50% extract uscat cu 35% aloină. W. Awe şi C. L. Wachsmuth-Melm (299) recomandă în vederea obţinerii unui randament superior, următorul procedeu: 1 p. aloe se dizolvă în 20 p. apă în fierbere şi se menţine în fierbere 45 de minute, înlocuind apa evaporată. Apoi se răceşte la temperatura camerei, se filtrează şi filtratul se evaporă sub presiune redusă. Prin acest procedeu se elimină unele substanţe labile la cald a căror produşi de descompunere sînt insolubili şi provoacă tulbureala soluţiilor de extract de aloe. Se obţine 60% extract cu 37% aloină.

U. Bogs şi G. Zessin (300) propun realizarea unui extract de aloe standardizat cu un conţinut de aloină de 23% (DAB/F) prevede 22% prin diluarea cu lactoză a extractului preparat prin procedeul propus de Awe şi colab. (299).

M. Nouri, B. Christensen, J. Beal (301) studiind influenţa unor agenţi tensioactivi anionici asupra extracţiei drogului Aloes de Cap, au stabilit că prezenţa polisorbatului 80 sau a cetrimidului măreşte eficacitatea extracţiei antrachinonelor libere şi combinate.

Extractul uscat de aloe se prezintă ca o masă brună-verzui pînă la negru, friabilă, cu ruptură pulverulentă galbenă, fără miros sau cu slab miros caracteristic şi gust amar.

Extractul preparat cu acetonă se prezintă sub formă de fragmente galbene pînă la galben portocaliu.

Este solubil în apă caldă şi în 5 p. alcool diluat, dînd o soluţie slab opalescentă. Pol prevede ca reacţie de puritate, solubilitatea în apă fierbinte, apariţia unei tulbureli la adăugarea cîtorva ml apă rece şi limpezirea la adăugarea de alcool.

Scanned with OKEN Scanner

Nord consideră claritatea soluției apoase ca o condiție de puritate; 1 g extract se încălzește cu 2 ml apă, apoi se diluează la 50 ml în porțiuni mici. Soluția obținută trebuie să fie galben-brună, limpede.

Pentru identificarea extractului uscat de aloe farmacopeele înscriu una din reacțiile descrise la tinctura de aloe. DAB/F prevede și o reacție de diferențiere a extractului obținut din aloe de Cap, de cel obținut din aloe de buraçao. Ca reactiv se folosește amestecul de acid azotic concentrat și o soluție 1% de nitrit de sodiu (20 : 0,5). Acesta dă o coloratie portocalie care trece în verde (aloe de Cap) sau în roșu (aloe de Curaçao).

Farmacopeele, cu excepția DAB/F, nu prevăd dozarea componentei active, indicînd numai limite pentru umiditate care variază: 3% DAB/F, Helv; 3,2—3,8% Pol; 6% Hung și pentru cenușă care variază: 0,85—1,2% Pol; 3% Ned, Sov IX; 0,5% Helv.

Intrebuințări. Tinctura și extractul de aloe au acțiune purgativă datorită oximetilantrachinonelor reduse, aflate în aceste produse sub formă glicozidică. Derivații oxidați, ca și cei liberi au o acțiune mult mai redusă fiind ușor metabolizați în tubul digestiv înainte de a ajunge în intestinul gros unde acționează. Același fenomen are loc și în cazul oximetilantrachinonelor reduse însă în măsură mai mică, acestea sînt metabolizate mai încet, pe măsură ce sînt oxidate.

Partea glucidică a glicozidului are rol de protecție a agliconului, împiedicînd metabolizarea sa înainte de a ajunge în intestinul gros unde acționează după ce este scindat enzimatic.

Acțiunea se manifestă după 8—24 de ore prin mărirea peristaltismului intestinal ca urmare a iritației nervoase determinată local pe pereții intestinului.

W. Straub și E. Trienal (302) arată că glicozidele oximetilantrachinonice sînt absorbite în intestinul subțire și eliminate prin intestinul gros la nivelul căruia se scindează enzimatic.

Se pot obține efecte purgative și ca urmare a administrării aloinei în injecție subcutanată în doză egală cu doza orală, ceea ce confirmă ipoteza lui W. Straub.

Este preferabil ca doza purgativă să fie administrată în 2—3 reprize în cursul zilei decît o dată. Se evită în acest fel congestia intestinului gros care face ca la bolnavii de hemoroizi să fie contraindicate preparatele de aloe.

În afară de efectul laxativ, purgativ, preparatele de aloe, dependent de doză, pot acționa ca tonic amar, eupeptic sau colagog.

În doze mari, datorită congestiei organelor micului bazin preparatele de aloe sînt contraindicate la gravide, la femei cu metroragii, la bolnavii de hemoroizi, nefrită. De altă parte, aloina eliminîndu-se parțial prin secreția lactică este contraindicată și în perioada alăptării.

Scanned with OKEN Scanner

Doze: tinctura de aloe: V—XV picături ca digestiv; 1—2 g ca purgativ. Ned prevede ca doze maxime: 5 g odată, 15 g pe zi.

Tinctura de aloe compusă: 2,5 g pe zi ca digestiv (Jug).

Extractul uscat: 0,10—0,20 g ca digestiv; 0,10—0,30 g ca purgativ.

Farmacopeele prevăd doze variabile:

Doza uzuală: 0,01—0,03 (Hung); 0,1 g (Jap); 0,2 g (Jug II, Ned).

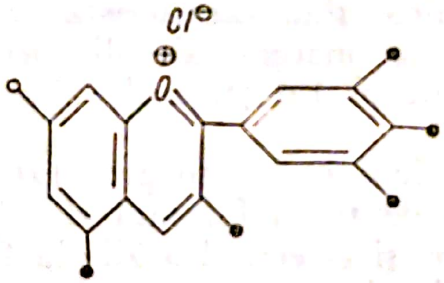
Doza maximă unitară: 0,20 g (Hung); 0,5 g (Jug II).

Doza maximă zilnică: 0,20 g (Hung); 1,5 g (Jug II).

Preparate obținute din alteea *(Radix Althaeae)*

Din rădăcina de alteea se prepară maceratul, infuzia și decoctul. Se întrebuințează rădăcina spălată a plantei *Althaea officinalis* L — fam. *Malvaceae.*

Rădăcina de alteea conține 20—35% mucilagii, 11% pectine, 37% amidon, 10% zaharoză, 1,7% ulei gras și 2% alteină (XVI). Mucilagiul este constituit îndeosebi din glucosan (303).



XVI

Alteina

Maceratul de alteea *(Maceratio radicis Althaeae)*

Este oficializat în Pol III sub denumirea de macerat, în DAB/F este menționat ca macerat la monografia rădăcinii de alteea și în Sov IX sub denumirea de *Infusum Althaeae* deși modul de preparare conduce la un macerat.

FR nu prevede maceratul de alteea, nici nu dă indicații speciale la monografia *Solutiones extractivae aquosae* privind prepararea acestui produs. FR VII prevedea extracția *per descensum* la care s-a renunțat dat fiind randamentele de extracție mai scăzute: 20%, față de cele obținute prin procedeul oficializat în FR VIII pentru prepararea maceratelor, ceea ce reprezintă 60% din cantitatea de mucilagii aflate în produsul vegetal (76).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi nu este indicat în mod special, din rădăcina de alteea se prepară la noi în ţară numai maceratul, indiferent cum a fost prevăzut în prescripţie. Produsul vegetal mărunţit pentru a trece prin sita I se debarasează de pulberea aderentă cu un jet de apă pentru a se realiza un macerat lipsit de particule în suspensie şi se menţine în contact la temperatura obişnuită timp de 30 de minute cu cantitatea de apă prescrisă, agitînd uneori. Soluţia extractivă se separă, reziduul este spălat cu apă fără a se presa pînă ce se obţine cantitatea din prescripţie. Dacă nu este prescrisă cantitatea de alteea, se va prepara un macerat din 5% produs vegetal. În macerat se adaugă 0,1 g% nipagin pentru a împiedica dezvoltarea microorganismelor în perioada administrării. Acelaşi procedeu este oficializat şi de Pol III. Sov IX prevede raportul produs vegetal: apă de 6,5% şi adăugarea unei cantităţi de apă cu 30% mai mare pentru a compensa lichidul de îmbibare, această farmacopee permite prepararea maceratului prin solubilizarea extractului uscat de alteea în apă în proporţie de 5%. Ned prevede ca drogul să fie fin pulverizat în timp ce Sov IX recomandă secţionarea produsului vegetal în bucăţi de cel mult 3 mm.

Maceratul din alteea este un lichid limpede, gălbui, cu gust slab dulceag, mucilaginos, miros slab caracteristic şi reacţie neutră.

FR VII prevede şi un macerat alcoolic pentru prelucrarea siropului de alteea folosind alcool 15° (faţă de 20°, cît este recomandat în Ceh II).

H. Varcovici şi V. Ionică (96) au preparat un concentrat fluid cu titrul 1 : 5 din rădăcina de alteea folosind alcool 25°, prin macerarea a 100 g drog în percolator şi colectînd 5 zile la fiecare 24 de ore cîte o fracţiune de 100 g. Produsul obţinut este stabil, dînd prin diluare soluţii limpezi cu toate caracterele maceratului de alteea.

Pentru identificare Sov IX prevede reacţia de colorare în galben la alcalinizarea maceratului cu soluţie de hidroxid de sodiu.

Infuzia de alteea (*Infusum radicis Althaeae*)

Este oficializată de Ital şi Ned care prevăd prelucrarea soluţiei extractive apoase din alteea la cald, prin infuzare în proporţie de 2% produs vegetal.

Decoctul de alteea (*Decoctio radicis Althaeae*)

Este oficializat numai de Ital care prevede fierberea cu apă timp de 15 minute a rădăcinii de alteea (pulbere groasă) în concentraţie de 5%.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de alteea *(Extractum Althaeae fluidum)*

Este oficializat numai de Ital care efectuează o dublă extracţie: prima folosind ca solvent amestecul de 100 ml glicerol şi 900 ml alcool 60^c pentru 1 000 g produs vegetal; a doua extracţie se face pînă la epuizare cu alcool 60^c.

Este un lichid galben-brun cu miros accentuat de alteea şi gust dulceag mucilaginos. D=1,06—1,08. Se amestecă cu apa sau siropul în orice proporţii, dînd soluţii limpezi.

Extractul moale de alteea *(Extractum Althaeae spissum)*

Prin evaporarea maceratului de alteea la consistenţa de extract moale se obţine un excipient pilular care se pretează la prelucrarea majorităţii substanţelor medicamentoase. E. Iliescu (305) propune un procedeu de prelucrare a extractului moale. Datorită instabilităţii faţă de microorganisme a acestui extract, acelaşi autor propune o metodă de preparare a extractului uscat cu aceeaşi destinaţie.

Sov IX propune folosirea extractului uscat la prelucrarea siropului de alteea în concentraţie de 2%.

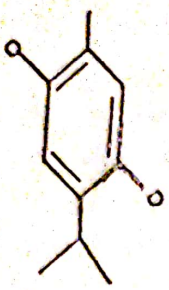
Intrebuinţări: Produsele de alteea au o acţiune emolientă fiind indicate în formele catarale ale căilor respiratorii şi intestinale. Maceratul se administrează şi extern în clisme.

Preparate obţinute din arnica *(Flores et radix Arnicae)*

Din iarba de arnica se prepară tinctura şi infuzia. Se folosesc inflorescenţele, uneori şi rizomul cu rădăcinile de la planta *Arnica montana* L, fam. *Compositae* (*Tubuliflorae*) *Senecioneae* şi de la alte specii oficinale în alte farmacopee.

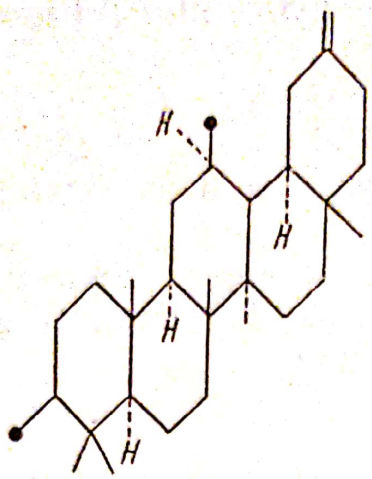
Arnica conţine un ulei volatil atît în flori (0,04—0,14%), cît şi în rizom care este de 10 ori mai bogat (0,5—1,5%). Produsul vegetal uscat conţine în flori, dependent de perioada de recoltare, 1,3—3,8% ulei volatil. Acest ulei conţine eterul dimetilic al timohidrochinonei (XVII) (306). În afară de uleiul volatil, florile mai conţin alcooli triterpenici: arnidiol (XVIII) şi faradiol (XIX) şi coloranţi carotinoidici: xantofila şi zeaxantina. H. Dieterle şi colab. (304) au demonstrat lipsa compusului amar — arnicina — semnalat de alţi autori.

Scanned with OKEN Scanner



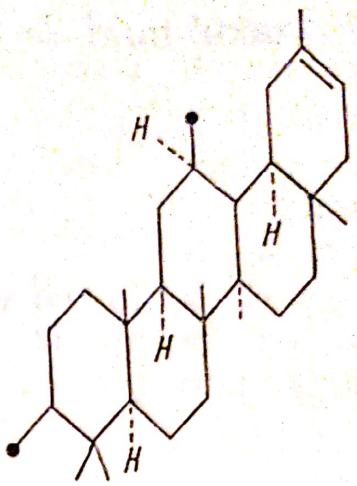
XVII

Dimetileterul timohidrochinonei



XVIII

Arnidiolul



XIX

Faradiolul

Tinctura de arnica *(Tinctura Arnicae)*

Este înscrisă în mai multe farmacopee: FR VII, Ceh II, Pol, Sov IX, Helv, ÖAB, DAB/D, DAB/F, Ned, Franc, USP şi NF.

Se prepară din flori, uneori din amestec de flori cu rădăcină (8 : 12) cum prevede ÖAB.

Produsul vegetal nu se mărunţeşte fin, deşi unele studii [H. Eschenbrenner şi R. Gartner (307)] au demonstrat că din drogul fin pulverizat se obţin randamente cu 20% mai mari. DAB/F foloseşte drogul ca atare, Ceh şi Pol, îl trece prin sita II, iar FR VII şi Helv prin sita III.

Proporţia de produs vegetal variază între 10% (FR VII, Sov IX, Ceh II, Pol, DAB/F, Helv, Ned, DAB/D) şi 20% (ÖAB, Franc, USP).

Extracţia se face cu alcool diluat: prin macerare (FR VIII, ÖAB, Pol, Ned, DAB/D) prin percolare (Franc, Helv. Ceh II, DAB/F) sau prin macerare timp de 48 de ore în percolator şi după percolarea primei jumătăţi din produs se repetă macerarea încă timp de 24 de ore şi se continuă percolarea (USP). DAB/D prevede ca metodă de extracţie şi turboextracţia. Franc foloseşte alcoolul de 60°.

J. Büchi, G. Bergmann şi E. Pauli (308) arată că prin macerare sau dublă macerare randamentele sînt scăzute şi recomandă percolarea cînd se poate obţine o tinctură cu minimum 2% extractiv.

Tinctura de arnica este un lichid galben-brun, cu miros caracteristic şi cu gust slab amar, precipită la adăugarea unui volum egal de apă. Densitatea este cuprinsă între 0,887 şi 0,899 (Ned, Pol, Ceh II) respectiv 0,890—0,905 (ÖAB, DAB/D).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru identificare se recomandă următoarele reacţii efectuate pe amestecul de 1 ml tinctură şi 20 ml apă.

— 2 ml soluţie dă cu 0,20 ml soluţie amoniac 6 N o coloraţie galben-brună (DAB/F, Ceh II, ÖAB, Sov IX);

— 2 ml soluţie dă cu 0,15 ml soluţie clorură ferică o coloraţie verde-brună (DAB/F);

— diluţia de 1 p. tinctură şi 500 p. apă prezintă miros caracteristic de arnica (ÖAB);

— DAB/D prevede identificarea după separare cromatografică în strat subţire pe Kieselgel. Tinctura se aplică direct pe placă folosindu-se ca developant amestecul de acetat de etil: acid formic: apă (80 : 10 : 10). După uscare (la 20°) placa se pulverizează cu revelatorul (amestec de 15 ml soluţie acid boric şi 5 ml soluţie acid oxalic 10%) şi se menţine la 120° timp de 15 minute, apoi se examinează în lumină UV. Se observă două spoturi fluorescente galbene-verzui care se compară cu cele obţinute cu o soluţie etalon de rutosid.

Farmacopeele mai prevăd în afară de identificare şi reziduul la evaporare care variază între 1,2% şi 4% astfel: 1,2% Pol; 1,4% Ned; 1,5% Sov IX, Ceh II; 1,7% DAB/F; 2% Helv; 3% ÖAB; 3—4% Franc; reziduul la calcinare 0,13—0,18% Pol şi conţinutul în alcool care variază între 57% şi 69% astfel: 57% Ceh II; 63,5—69% DAB/F; 65% ÖAB; 66% Sov IX şi 66—69% Pol.

H. V. Czetsch-Lindenwald (309) arată că aceste elemente sînt insuficiente pentru caracterizarea tincturii de arnica şi atrage atenţia asupra importanţei dozării uleiului volatil, menţionînd că la analiza a 8 tincturi a obţinut rezultate care au variat de la 0,02 la 0,25% ulei volatil.

Infuzia de arnica (*Infusum Arnicae*)

Este oficializată în Ned care prevede prepararea în concentraţie de 4% dacă nu se prescrie altfel.

Întrebuinţări. Tinctura de arnica este folosită extern ca antiechimotic, revulsiv şi rezolutiv. Se recomandă aplicarea în diluţii 10—20% pentru a evita acţiunea vezicantă.

Intern, se întrebuinţează cu prudenţă deoarece poate produce intoxicaţii. Acţiunea sa se manifestă prin diminuarea conductibilităţii şi a reflexelor medulare (311).

Alţi autori (312) arată că nici în doze de XXV—L picături de 2 ori pe zi tinctura de arnica nu este toxică şi că are o acţiune sedativă generală cu o acţiune selectivă asupra sistemului cardiovascular. N. Skakum şi I. Zulchievici (313) semnalează şi o acţiune stimulantă a secreţiei biliare.

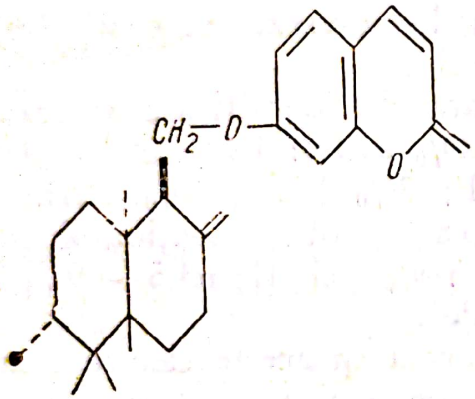
Doze: ÖAB şi USP prevăd administrarea intern în doze de 0,1—1,0 g.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate obținute din Asa foetida (*Gumaresina Assae foetidae*)

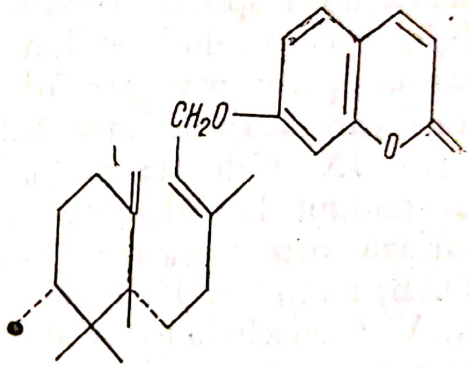
Din Asa foetida se prepară tinctura. Se folosește gumarezina provenită din rădăcina plantei *Ferula Asa Foetida* Regel, fam. *Umbeliferae — Pendunculaceae — Ferulineae.*

Produsul vegetal conține: 7,5—12% ulei eteric cu 15,3—29,0% sulf, principala fracțiune a uleiului aproximativ 40% fiind constituită din bisulfură de butilen-propilen (314); 25—48% gumă și 40—64% rezină. Din gumă s-au separat acid galacturonic, galactoză, arabinoză și ramnoză. Rezina este constituită din asarezinotanol și o fracțiune volatilă din care s-au izolat trei izomeri denumiți farnesiferol A (XX), B (XXI) și C (esteri ai umbeliferonei cu o sesquiterpenă de tip biciclic farnesilic).



XX

Farnesiferolul A



XXI

Farnesiferolul B

Tinctura de Asa foetida (*Tinctura Assae foetidae*)

Este oficializată de Helv V care o prepară prin macerarea timp de 5 zile a produsului vegetal în proporție de 20% cu alcool diluat.

Se prezintă ca un lichid brun-deschis, care în strat subțire apare roșcat, cu miros și gust caracteristic aliaceu.

Se amestecă cu apa și glicerolul, dînd soluții tulburi și cu alcool diluat sau concentrat, dînd soluții limpezi.

Reziduul la evaporare cel puțin 9%.

Întrebuințări. Este folosită pentru acțiunea sa carminativă și antihelmintică (ascarizi, oxiuri). Eliminîndu-se prin rinichi și bronhii manifestă o acțiune diuretică și modificatoare a secreției bronhiale. A fost recomandată în dermatoze de origine nervoasă.

Este indicată și în tratamentul unor neuropatii, în bronhospasm, spasm al glotei etc.

Scanned with OKEN Scanner

Doze: 0,5 g deodată ca atare sau asociată cu tinctura de valeriană şi beladona în părţi egale, în doze de XL—LX picături de mai multe ori în timp de 24 de ore.

Preparate obţinute din asarum *(Herba cum radicibus Asari)*

Din iarba şi rădăcinile de asarum se prepară tinctura de asarum. Se foloseşte planta întreagă de *Asarum europaeum* L, fam. *Aristolochiaceae*. Produsul vegetal conţine aproximativ 1% ulei volatil, un alcaloid: asarina în proporţie de 1,7%, un glicozid scindabil sub influenţa emulsinei, acid ascorbic şi vitamina B_1.

Uleiul volatil este constituit din 30—35% asaronă (4—propenil—1, 2, 5—trimetoxibenzen) (315) aldehidă asadilică, metileugenol, acetat de bornil, sesquiterpene, diasaronă etc.

Rizomul conţine în plus un tanin catehic, zaharuri reducătoare, rezine. C. J. Cavallito şi J. H. Bailey (316) au semnalat prezenţa unor fitoncide cu acţiune antibiotică faţă de *B. cereus, B. subtilis, Staphylococus aureus, Streptococcus faecalis* şi *haemolyticus, E. coli* etc.

Tinctura de asarum *(Tinctura Asari)*

Este oficializată în Pol III şi se prepară prin percolarea produsului vegetal mărunţit (sita III) luat în proporţie de 10%, cu un amestec de alcool: apă (365 : 175).

Se prezintă ca un lichid galben-brun, cu miros caracteristic aromatic, gust slab amar. D = 0,902—0,912. Reziduul la evaporare: 2,60—2,90%, reziduul la calcinare: 0,17—0,19%, concentraţia alcoolului: 66—69%.

Întrebuinţări. Tinctura de asarum, dependent de doză, are o acţiune expectorantă sau emetică. Proprietăţile sale emetice se datorează prezenţei uleiului volatil care irită terminaţiile emeticosensitive ale mucoasei gastrice şi indirect excită centrul vomei (317). Acelaşi autor a demonstrat că acţiunea emetică nu este legată de prezenţa asaronei în uleiul volatil. Menţionăm că uleiul volatil de calam, deşi conţine 82% asaronă, nu manifestă acţiune vomitivă.

Cu doze de 10 ori mai mici se obţine un efect expectorant activ şi prelungit în bronşite uscate, acute sau cronice, senile şi în laringotraheite.

Doze intermediare între doza emetică şi cea expectorantă provoacă o uşoară diureză şi o mărire a secreţiei glandelor mucipare, ceea ce favorizează refacerea mucusului gastric cu acţiune protectoare faţă de hipersecreţia acidă.

Scanned with OKEN Scanner

Doze. Se administrează intern în doze de 0,25—1 g ca expectorant, ca atare sau in asociere cu alte substanţe expectorante (ipeca).

Preparate obţinute din portocal *(Pericarpium Aurantii)*

Din pericarpul fructelor de portocal se prepară tinctura, alcoolatura şi extractul fluid. Intră în compoziţia mai multor tincturi compuse: *Tinctura amara* (FR VII, ÖAB, Ceh, Pol, Sov, Hung, Jug, DAB/D). *Tinctura absinthii composita* (ÖAB, Helv). *Tinctura aromatica* (Hung) şi *Tinctura chinae composita* (FR VII, Jug II, Pol, ÖAB, DAB/F, Hung, Ned).

Se foloseşte pericarpul fructelor de *Citrus aurantium L var. amara* şi *dulcis* Pers. fam. *Rutaceae — Aurantioidae-Citrineae.*

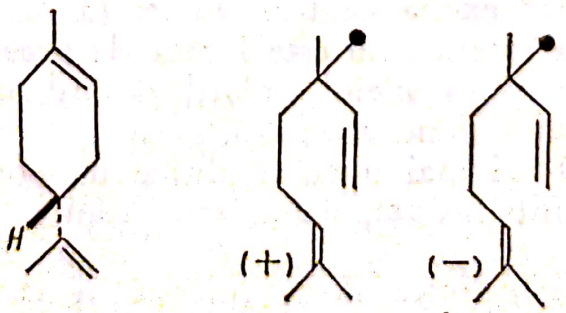
Pericarpul de portocale conţine aproximativ 0,5% ulei volatil constituit din 90% d-limonen (XXII) alături de mici cantităţi de aldehidă n-decilică, d-linalool (XXIII), alcool n-nonilic, d-terpineol, acid n-caprilic, antranilat de metil (XXIV) şi aurapten (XXV) identificat cu eterul geranilic al 7-oxicumarinei.

În afară de uleiul volatil, pericarpul de portocale conţine aurantină (auranetina) (XXVI) şi hesperidosid care este un β—7—rutinosid al hesperetinei (XXVII). Prin hidroliză se mai obţine pe lîngă hesperetină, glucoză şi ramnoză. Hesperetina este 5,7,3—trioxi—4—metoxiflavonă.

F. Kolle şi K. E. Gloppe (318) au extras şi izomerul neohesperidina mai solubilă în apă şi alcool decît hesperidosidul de care se deosebeşte prin faptul că zaharurile sînt legate direct pe hesperetină, nu sub formă de rutinoză.

Mai conţine: substanţe grase: linoleină, linolenină, oleină, stearină şi palmitină, fitosterine: 4— α —metilsterol denumit citrostandienol.

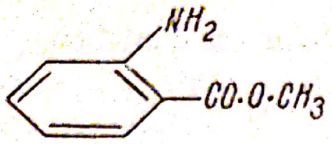
N. F. Fisher şi E. B. McKinely (319) au demonstrat prezenţa unor substanţe glicemizante (hiper- şi hipo-).



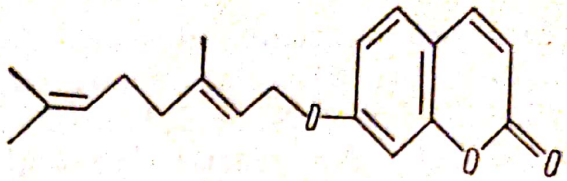
XXII (+) *Limonenul*

XXIII *Linaloolul*

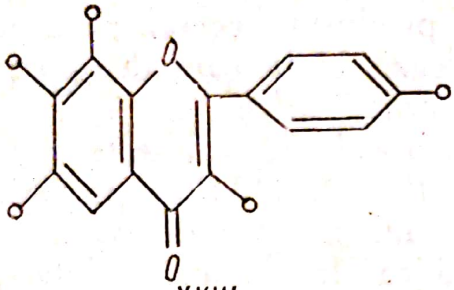
Scanned with OKEN Scanner



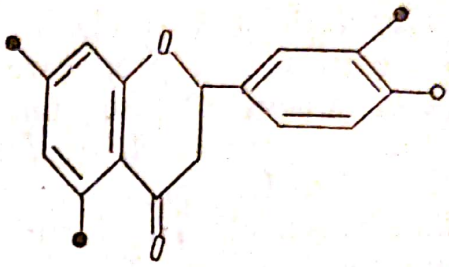
XXIV
Antranilatul de metil



XXV
Auraptenul



XXVI
Auranetina (*Aurantina*)



XXVII
Hesperetina (*Hesperitina*)

În porţiunea albă a pericarpului se află protopectine, diferite enzime (catalază, peroxidază, invertază), vitamine (A şi B) şi o substanţă amară de natură nedefinită; aurantiamarină (aurantamarosid) cu formula brută $C_{22}H_{31}O_{15}$, solubilă în apă şi alcool, insolubilă în cloroform şi eter.

În porţiunea portocalie a pericarpului se găsesc substanţe colorante carotinoidice: carotina şi xantofila.

Coaja de portocale amare conţine cantităţi mai mari de ulei volatil (2—4,8%) şi de substanţe amare. FR indică pentru diferenţierea produsului vegetal încălzirea unei secţiuni din pericarp în cîteva picături soluţie de bicromat de potasiu, varietatea amară se colorează în brun.

Tinctura de portocale (*Tinctura Aurantii dulcis*)

Este oficializată în majoritatea farmacopeelor (FR, ÖAB, Ned, Nord, Hung, DAB/D, DAB/F, Helv, Ceh).

FR prepară tinctura de portocale prin macerarea cu alcool diluat a pericarpului fructului de *Citrus aurantium* L. var. *dulcis* Pers. uscat şi pulverizat (sita III) luat în proporţie de 20%.

Celelalte farmacopee prepară tinctura de portocale în mod asemănător, cu unele diferenţe, cum sînt: utilizarea percolării ca metodă de extracţie (DAB/F, ÖAB, Hung); folosirea cojilor proaspete (Helv, Nord) a căror suprafaţă a fost fin răzuită pentru deschiderea pungilor de ulei volatil (Nord); folosirea altei proporţii de produs vegetal, de exemplu: 25% (*Tinctura aurantii pro sirupo* Hung) sau 50% (*Tinctura aurantii conferta* Hung V, Nord).

Tinctura de portocale este un lichid limpede galben-brun, cu miros de portocale şi gust slab amar, cu densitatea cuprinsă între 0,905 şi 0,925 (0,907—0,917 Ned; 0,905—0,925 DAB/D; 0,906—0,916 Hung; 0,910—0,920 Ceh). Are reacţie slab acidă.

La amestecare cu apa sau siropul simplu se obţine o soluţie opalescentă sau tulbure; pentru a evita aceasta se procedează fie la o defecare a tincturii — aşa cum procedează Hung prin amestecarea cu un volum egal de apă şi clarificare cu talc (*Tinctura Aurantii pro sirupo*), fie se pleacă la preparare de la produsul vegetal proaspăt care se extrage cu alcool 50^{c} aşa cum procedează Helv care denumeşte produsul din această cauză: *Alcoholatura Aurantii dulcis.*

Pentru identificarea tincturii de portocale se foloseşte reacţia pe care o dau flavonele cu clorură ferică (brun). DAB/D prevede separarea cromatografică pe Kieselgel G a unui amestec de părţi egale de tinctură de portocale şi pentan, folosind ca developant ciclohexanul şi identificarea cu soluţie de vanilină 2% în acid sulfuric. Ca etalon serveşte o soluţie de dipenten în cloroform. Se observă un spot albăstrui care în U. V. devine brun-deschis sau brun violet-deschis.

Se poate pune în evidenţă hesperidosidul şi prin coloraţia galben-aurie în mediu puternic alcalinizat cu hidroxid de sodiu.

FR nu prevede determinarea uleiului volatil sau a flavonelor, indicînd numai o reacţie limită pentru miros; 1 ml tinctură de portocale după diluare cu 750 ml apă, trebuie să mai prezinte mirosul caracteristic.

Alte farmacopee prevăd determinarea indicelui de amăreală (DAB/D, DAB/F).

H. Czetsch Lindenwald (309) consideră că o tinctură de portocale trebuie să aibă gust amar, chiar la o diluţie de 1 : 1 200 (DAB/F prevede indicele de amăreală 1 : 200).

Toate farmacopeele indică reziduul la evaporare care este cuprins între 3,5% şi 7% astfel: 3,5% Helv; 4,5% FR; 4,5% Hung, Ceh; 5,5% Ned; 7% ÖAB şi concentraţia alcoolică cuprinsă între 53% şi 66% astfel: 53% Ceh; 59% DAB/D şi 61—66% Hung; FR prevede 53% g/g.

Singura farmacopee care include dozarea uleiului volatil este DAB/F. Aceasta extrage uleiul volatil din tinctură cu pentan în prezenţa soluţiei saturate de sulfat de amoniu şi-l determină gravimetric în reziduul de la evaporarea pentanului (0,15% ulei volatil).

Hung stabileşte cantitatea de tinctură care se poate amesteca limpede cu cloroformul sau cu un amestec de 1 p. cloroform şi 1 p. alcool absolut.

În literatură (320) este preconizată o metodă de dozare a uleiului volatil, bazată pe capacitatea de adiţie a iodului pe limonen, lucrîn-

Scanned with OKEN Scanner

du-se în condiţii asemănătoare ca la determinarea indicelui de iod cu reactivul Hübl. Aceşti autori au găsit în tinctura de portocale 0,4—0,7% ulei volatil.

De asemenea sînt prevăzute şi metode de dozare a flavonoizilor (321, 322).

Tinctura de portocale amare *(Tinctura Aurantii amari)*

Tinctura de portocale amare este oficializată de Franc, ÖAB, Jug, Pol, Jap, Helv. Pentru preparare se foloseşte pericarpul fructului de *Citrus aurantium* L. var. *amara,* iar ca metode de extracţie: percolarea (Franc) sau macerarea cu alcool diluat; Franc, foloseşte alcool 80°.

Helv prepară tinctura de portocale amare prin dizolvarea a 2 p. extract fluid în 80 p. amestec de părţi egale alcool şi apă.

Jug nu admite folosirea întregului pericarp (numai flavedo) nici a pericarpului de portocale dulci. L. Grlic (323) recomandă în acest scop controlul spectrofotometric în U. V. al tincturii diluate 1 : 300 sau 1 : 400 cu tampon acid clorhidric-acetat. Raportul extincţiilor E 270/E 280 trebuie să se afle între limitele 0,89—0,93. Valori mai mici (0,82—0,84) indică folosirea întregului pericarp de la portocalele amare în timp ce valori superioare (1,00—1,05) caracterizează tinctura de portocale dulci. De altă parte prin stabilirea raportului E 280/E 320 se poate decela prezenţa substanţelor extrase din albedo.

Tinctura de portocale amare se prezintă ca un lichid roşu-brun cu miros caracteristic şi gust amar, cu densitatea cuprinsă între 0,900 şi 0,925 astfel: 0,900 Jap; 0,910—0,920 ÖAB; 0,908—0,925 Pol, Jug, cu un reziduu la evaporare cuprins între 4% şi 7,2 astfel: 4% Franc; 5% Jug; 5,5% ÖAB; 5,4—7,2% Pol şi cu un reziduu de calcinare de 0,07—0,18% Pol. Concentraţia alcoolică este 62—67° Pol.

Pentru identificare şi dozare nu sînt prevăzute reacţii speciale. Indicele de amăreală ca şi diluţia limită pentru miros (1 : 750) sînt aceleaşi cu ale tincturii preparate din pericarpul de portocale dulci (ÖAB).

Tinctura amară *(Tinctura amara)*

Este oficializată în mai multe farmacopee, formula de preparare variind de la o farmacopee la alta (Tabelul 22).

Tinctura amara se prepară prin macerare cu unele excepţii: FR VII care percolează amestecul de droguri şi DAB/D care prevede un amestec de tincturi.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 22

	FR VII	ÖAB	CEH	POL	Hung	DAB|D	Sov IX	Jug
Folium Trifolii fibrini	50	50	20	20	60	—	60	20
Herba Centauri	50	50	20	60	60	—	60	60
Herba Absinthii	25	—	—	5	60	—	30	—
Tinctura Absinthii	—	—	—	—	—	50	—	—
Pericarpium Aurantii	25	50	20	40	—	—	15*	40
Tinctura Aurantii	—	—	—	—	—	250	—	—
Radix Gentianae	50	50	20	60	—	—	—	60
Tinctura Gentianae	—	—	—	—	—	500	—	—
Rhizoma Calami	—	—	—	20	—	—	30	—
Tinctura Calami	—	—	—	—	—	200	—	—
Oleum Cinamomi	—	—	0,2	—	—	—	—	—
Alcoholum 40°	1 000	—	—	—	1 000	—	1 000	—
Alcoholum 70°	—	1 000	950	—	—	—	—	1 000
Alcoholum 95°	—	—	—	676	—	—	—	—
Cortex Cinamomi	—	—	—	—	—	—	—	10
Rhizoma Zedoariae	—	—	—	—	—	—	—	10
Aqua	—	—	—	324	—	—	—	—
Procedeu de preparare	P	M	M	M	M	A	M	M
Densitate	—	0,900—0,919	0,895—0,905	0,908—0,918	—	0,966—0,976	0,900—0,915	0,910—0,925
Reziduu uscat %	—	4,5	2,0	4,6—6,1	4,0	—	4,0	4,5
Reziduu la calcinare %	—	—	—	0,1—0,2	—	—	—	—
Concentraţie alcoolică %	—	65	54	59—62	34—39	56	35	—
Indice amăreală	—	2 000	1 000	—	—	—	1 000	—

* Pericarp de mandarine fără albedo
M = macerare; A = amestecare; P = percolare

Scanned with OKEN Scanner

FR VIII nu mai prevede tinctura amara, alte farmacopee extind monografiile respective: astfel Hung completează monografia cu unele constante: densitate, reziduu la evaporare şi proba de omogenitate a amestecului cloroform: alcool absolut (1 : 2) la tratare cu tinctura (1,5—1,7 ml). DAB/D introduce densitatea, conţinutul în alcool, identificarea cromatografică a tincturilor de portocale, absint şi genţiana şi indicele de amăreală.

Alcoolatura de portocale *(Alcoholatura citri aurantii)*

Este oficializată în Franç. Se prepară prin macerarea porţiunii galbene a cojii de portocale proaspete timp de 8 zile cu alcool 80° în proporţie de 1 p. coajă cu 2 p. alcool.

Extractul fluid de portocale *(Extractum Aurantii fluidum)*

Este oficializat în DAB/VI, Helv, ÖAB, Pol care îl prepară din pericarpul de portocale amare în proporţie de 10%.

La preparare este necesar să se ia unele precauţii pentru a se evita pierderea în cursul concentrării a uleiului volatil şi a se asigura extracţia majorităţii substanţelor amare din pericarp.

În cadrul propunerilor pentru DAB VII, U. Bogs şi J. Meinhard (159) arată importanţa stabilirii unei metode de evaluare cantitativă a uleiului volatil în produsul vegetal şi prezintă o metodă bazată pe fixarea bromului pe uleiul volatil. Indicele de brom stabilit urmează să fie multiplicat cu 0,474 pentru a se obţine conţinutul % de ulei volatil în drog sau în extractul fluid.

O atenţie deosebită trebuie dată gradului de mărunţire al drogului, care dacă se prezintă în sferturi are un conţinut de aproximativ 4% ulei volatil, în timp ce drogul concis conţine numai 0,20%, iar cel pulverizat 0,02—0,05%.

Helv prevede pentru prepararea acestui extract macerarea timp de trei zile a 100 p. coji de portocale cu 400 p. dintr-un amestec de 88 p. alcool şi 312 p. apă acidulată cu 2,5 p. acid tartric. După macerare reziduul se presează şi se macerează încă o zi cu 200 p. din amestecul de mai sus. După 24 de ore repaus soluţia se filtrează, se evaporă la 50° sub presiune redusă la 50 p. şi se aduce cu alcool diluat la 100 p. Reziduul uscat trebuie să fie minimum 27%. Adaosul de acid tartric are rolul de agent de corectare a gustului.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a evita pierderea uleiului volatil DAB VI foloseşte repercolarea, evaporînd numai ultima porţiune de soluţie extractivă. Se procedează astfel:

— 20 p. coji groscior pulverizate sînt umectate cu alcool diluat şi după 24 de ore se percolează cu alcool diluat colectîndu-se separat 18 p. (extractul fluid I) şi încă 80 p. care sînt folosite pentru percolarea altor 20 p. drog colectîndu-se separat 20 p. (extractul fluid II). Restul de percolat (80 p.) este folosit în continuare repetîndu-se operaţia pînă ce fracţiunile colectate însumează 98 p., iar percolatul final se evaporă sub presiune scăzută la 2 p. şi se adaugă celor 98 p. extract fluid.

Acest extract conţine după U. Bogs şi J. Meinhard (159) 50% din uleiul volatil din drog. Aceiaşi autori au folosit şi evacolarea fără să obţină rezultate superioare.

Se prezintă sub forma unui lichid limpede brun-închis cu miros aromatic şi gust amar. Este miscibil cu alcoolul diluat dînd soluţii limpezi.

Densitatea este cuprinsă între 0,970—0,990 şi 1,02—1,04. Reziduu la evaporare este cuprins între 20 şi 27% (Pol=20—25% ÖAB=25%; Helv=27%).

Indice de amăreală: 500 (ÖAB).

H. Böhme şi J. Agner (320) propun pentru determinarea uleiului volatil din extractul fluid o metodă pe determinarea iodului fixat de limonen.

Întrebuinţări. Preparatele obţinute din pericarpul fructelor de portocal sînt folosite ca aromatizante şi corectori de gust al unor siropuri sau poţiuni care conţin vitamine, antibiotice, barbiturice, sulfamide, antihistaminice, pepsină, terpin, p-aminosalicilat de sodiu, piperazină, substanţe saline etc. (255).

Se mai folosesc ca tonice, eupeptice şi stomahice fiind stimulente ale secreţiilor gastrice şi influenţînd hipomotilitatea gastrointestinală.

Tinctura amară este utilizată în anorexie, dispepsie, debilitate, convalescenţă, datorită acţiunii componentelor amare care creează un reflex condiţionat de creştere a apetitului şi datorită uleiurilor volatile din coaja de portocale şi din pelin care îşi adaugă şi acţiunea carminativă.

Alcoolatura de portocale se foloseşte ca aromatizant.

Doze. Tinctura de portocale se administrează în doze de: 0,5—1,0 de o dată (ÖAB) şi 1—2 g pe zi (Hung prevede 1,5—6 g pe zi).

Tinctura amară se dă sub formă de picături 0,25 ml/an de vîrstă la copii şi 3—10 ml/zi la adulţi (Jug prevede 2,5 g pe zi ca doză uzuală).

Extractul fluid: 2—10 g pe zi.

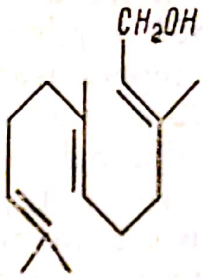
Scanned with OKEN Scanner

Preparate obținute din balsamul de Tolu *(Balsamum Tolutanum)*

Din balsamul de Tolu se prepară tinctura și extractul fluid (Ital).

Se folosește oleorezina care transsudează prin inciziile scoarței plantei *Myroxylon toluiferum* D. C. fam. *Leguminosae/Soforeae*, sin. *M. balsamum* (L) Harms.

Balsamul de Tolu conține pînă la 8% rezină constituită din esteri cinamici și benzoici ai tolurezinotanolului, acizi cinamic (12%) și benzoic (8%), vanilină și 1,5—7,0% ulei volatil. Uleiul volatil conține esteri benzilici ai acizilor cinamic și benzoic și farnesol: un alcool sesquiterpenic aciclic primar cu trei duble legături (XXVIII).



XXVIII

Farnesolul

Balsamul de Tolu este practic insolubil în apă, solubil în alcool, totuși FR admite la condițiile de puritate existența a 5% substanțe insolubile în alcool.

Tinctura de balsam de Tolu *(Tinctura balsami Tolutani)*

Este oficializată în FR și alte farmacopee (USP, Franc). Se prepară prin macerarea balsamului de Tolu, în proporție de 20% cu alcool 95°. Franc folosește alcoolul de 80% și realizează o extracție de 65—75% față de 82—83% cît se obține cu alcool 95° după FR.

Tinctura de balsam de Tolu este un lichid roșu-gălbui, culoarea se intensifică prin conservare, mai ales sub influența luminii, datorită unui proces de oxidare a componentelor fenolice.

Datorită prezenței acizilor benzoic și cinamic, tinctura de balsam de Tolu are reacție acidă. În cazul preparării siropului de Tolu această aciditate este neutralizată de carbonatul de magneziu din formula de preparare a siropului.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru identificare FR prevede reacţia de culoare cu clorura ferică (verde) şi reacţia de oxidare cu permanganat de potasiu a acidului cinamic la benzaldehidă cu miros caracteristic.

Tinctura de balsam de Tolu trebuie să lase la evaporare un reziduu de minimum 16,5%. Concentraţia alcoolică 68% g/g.

Extractul fluid de balsam de Tolu (*Extractum balsami Tolutani hydroglycericum*)

Este oficializat numai de Ital care prevede un extract fluid hidroglicerinat cu titrul de 0,25 g balsam de Tolu pentru 1 g extract.

Extracţia are loc prin încălzire uşoară prelungită pe baia de apă a 250 g balsam de Tolu cu 500 g glicerol şi 200 g apă. După răcire porţiunea fluidă se separă, se repetă tratamentul pînă se obţine 900 g extract şi se completează la 1000 g cu alcool.

Întrebuinţări. Preparatele din balsam de Tolu sînt expectorante şi antiseptice ale căilor respiratorii: antispasmodice asupra musculaturii netede a bronhiilor fiind indicate în traheobronşite acute şi cronice, astm bronşic. Acţiunea se datoreşte constituenţilor săi volatili care se elimină prin bronhii şi au proprietăţi antiseptice. În tratamentul catarului bronhial se administrează şi sub formă de inhalaţii.

Doze: tinctura 0,5—1 g pe zi; se pot administra şi doze mai mari 2—8 g pe zi.

extractul fluid: 1—2 g pe zi;

siropul de balsam de Tolu: 30—60 g pe zi.

Preparate obţinute din beladona (*Folium Belladonnae*)

Din frunzele de beladonă se prepară tinctura, extractul fluid, extractul moale şi cel uscat. Se foloseşte planta *Atropa Belladonna* L, fam. *Solanacee, Lycinee* de la care se recoltează frunzele şi rădăcinile. Rădăcinile sînt utilizate îndeosebi pentru prepararea industrială a alcaloizilor. Frunzele de beladonă conţin 0,3—0,5%—1% alcaloizi tropinici, baze volatile, colină, enzime (714, 715).

Alcaloizii sînt constituiţi în majoritate (83—98%) din l-hiosciamină (XXIX), d-l-hiosciamină (atropină), scopolamină (XXX) şi beladonină (XXXI).

În frunzele proaspete atropina se află în cantităţi minime, dar se formează în timp (mai ales la uscare) prin racemizarea hiosciaminei.

Bazele volatile sînt constituite din piridină, N-metil pirolină, N-metil-pirolidină, tetrametildiaminobutan şi colină.

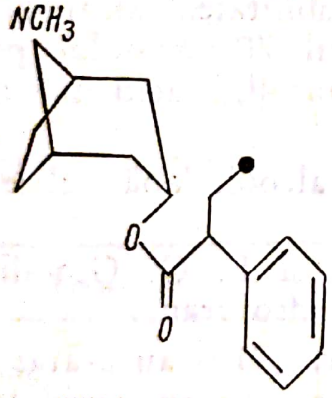
Scanned with OKEN Scanner

Caracteristic frunzelor de beladonă le este prezența metilesculetinei liberă sau sub formă de glicozid (scopolină), substanță care lipsește în frunzele de hiosciam (XXXII).

Atropina este d,l-tropanil-2-hidroxil-l-ferulopropionat. A fost descoperită de Vauquelin în 1809. Nu se găsește ca atare în plantă în cantitate apreciabilă, ci sub forma izomerului levogir hiosciamina din care se poate prepara prin racemizare.

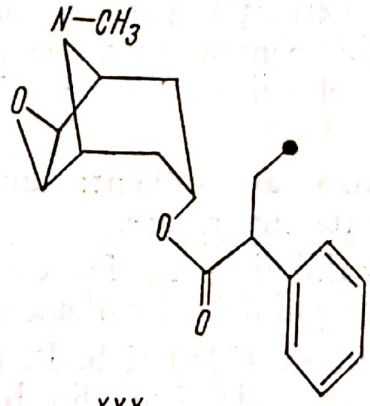
Hiosciamina prin încălzire în soluție cloroformică la reflux între 116—120° se transformă în atropină.

Prin hidroliză cu acid clorhidric sau cu hidroxid de bariu, atropina se scindează în acid tropic (XXXIII) și tropină (XXXIV); o bază ter-



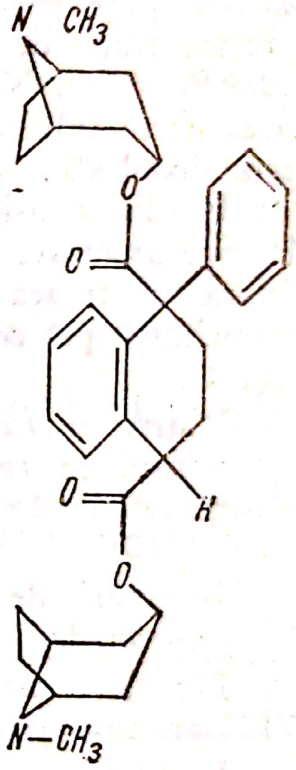
XXIX

(+) *Hiosciamina (Atropina)*



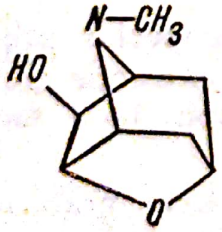
XXX

(—) *Scopolamina*



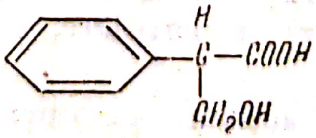
XXXI

Beladonina



XXXII

Scopolina

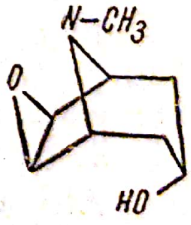


XXXIII

Acidul tropic

XXXIV

Tropina



XXXV

Scopina

ţiară conţinînd un grup alcool secundar care în atropină este esterificat cu acid tropic.

Scopolamina (hioscina) este un lichid vîscos, solubil în 9,5 p. apă la 15°, formează un hidrat monocristalizat cu p. t. 59°. Prin hidroliză scopolamina se scindează în acid tropic şi scopină (XXXV), sensibilă la acizi, transformîndu-se în scopolină.

Tinctura de beladona *(Tinctura Belladonnae)*

Este oficializată în majoritatea farmacopeelor, care recomandă prepararea prin percolare cu alcool 70^c pînă se realizează o tinctură cu o concentraţie de 0,03 g% alcaloizi totali exprimaţi în hiosciamină (FR, Ceh, Pol, Jug, Ned, ÖAB, DAB/D, Franc, BP, Ital), sau prin solubilizarea extractului uscat (10%), în amestec alcool: apă (21 : 69). Sov foloseşte alcool 40^c.

Pentru a asigura o completă extracţie se recomandă pulverizarea cît mai avansată a frunzelor de beladona. Ned precizează că pulberea trebuie să treacă 60% prin sita cu 23 ochiuri şi 40% prin sita cu 24 ochiuri pe cm; alte farmacopee indică sita IV (ÖAB, Jug) sau V (FR).

Pentru a favoriza extracţia şi a asigura stabilitatea alcaloizilor în tinctură se recomandă pentru extracţie alcoolul 70^c acidulat prin adăugarea de 1% acid clorhidric diluat (FR) sau 4‰ acid sulfuric (Ceh) (310).

Încercări de a utiliza alt solvent: amestec alcool: apă: glicerol (716) nu au dus la rezultate superioare.

Pentru extracţia alcaloizilor, E. D. Carkhuff şi L. G. Gramling (717) propun epuizarea drogului în Soxhlet cu tetrahidrofuran.

R. Hegnauer şi H. Flück (718) şi S. P. Dijkstra (719) au arătat că cea mai bună extracţie a alcaloizilor din beladona este apa acidulată care este superioară eterului sau alcoolului în mediu alcalin.

Rezultate superioare în extracţia alcaloizilor se obţin cu amestec de apă şi 0,1—0,2% polisorbat 80 sau 20 (16, 64, 66).

În ce priveşte metoda de extracţie, majoritatea farmacopeelor prevăd percolarea, deşi unii autori arată că randamentele de extracţie sînt apropiate atît la digestie (trei ore) şi percolare, cît şi după 3—8 sau 10 zile de macerare (720).

Alţi autori preferă aplicarea acţiunii mecanice în vederea grăbirii extracţiei şi măririi randamentelor. Metodele propuse sînt: vibroextracţia (27), turboextracţia (337) (664) şi extracţia cu ajutorul ultrasunetelor (114).

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste metode duc la rezultate superioare percolării. Vibroextracţia şi turboextracţia se pretează în mod deosebit la extracţia alcaloizilor din frunzele de beladona, operaţia durează 5—10 minute. În acelaşi timp creşte reziduul la evaporare, iar produsele trebuie filtrate fiind tulburi (turboextracţia).

J. I. Samocy Varga (337) aplicînd turboextracţia la determinarea reziduului uscat din produsele vegetale la extracţia apoasă, a găsit pentru frunzele de beladonă un reziduu de 8,1—8,3%.

Extracţia cu ultrasunete (8 000 KHz timp de o oră) a condus la rezultate inferioare percolării cu 10% (447).

Dimpotrivă, cercetătorii bulgari folosind o sursă slabă de ultrasunete (20 KHz) au obţinut rezultate superioare atît în extracţia cu alcool 30°, cît şi cu cloroform (722).

Deşi rezultatele obţinute prin metodele amintite sînt superioare, numai DAB/D prevede alături de percolare şi turboextracţia, FR admite percolarea şi alte procedee fără a le preciza. Obişnuit tinctura de beladona se aduce la titrul de 0,03% alcaloizi (BP, Ceh, Franc, Jug, DAB/D, Pol, Ital, Sov). Hung prevede concentraţia de 0,025%, iar Helv 0,05%.

Tinctura de beladona se prezintă ca un lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic, cu gust amar şi reacţie acidă.

Este miscibilă cu un egal volum de alcool diluat, dînd soluţie limpede, se tulbură însă la amestecare cu apă sau cu alcool.

Deşi majoritatea farmacopeelor utilizează pentru extracţie alcool 70° limitele pentru densitate, reziduu la evaporare şi concentraţia alcoolică variază (Tabelul 23).

TABELUL 23

Farmacopeea	*Densitate*	*Reziduu*	*Alcool v/v*
Hung	0,892—0,902	1,6%	64—69
FR	—	1,5%	63
Ital	—	—	—
DAB/D	0,885—0,907	—	64
Franc	—	—	—
BP	—	—	64—69
Ned	0,892—0,902	1,5%	—
OAB	0,885—0,895	—	65%
Ceh	0,895—0,905	—	58%
Pol	0,898—0,917	—	63—69%
Jug	—	—	64—69

Pol indică reziduul la calcinare (0,17—0,35%).

Aceste variaţii sînt însă de mică importanţă deoarece în mod deosebit interesează concentraţia în alcaloizi şi identificarea acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru identificarea tincturii de beladona farmacopeele indică, în general, reacţia Vitali a cărei sensibilitate este foarte mare (0,4 mg). Atropina este extrasă cu eter în mediu amoniacal, reziduul soluţiei eterice este tratat cu acid azotic, evaporat la sicitate şi după răcire este dizolvat în acetonă.

Soluţia acetonică se colorează în violet cu soluţia alcoolică de hidroxid de potasiu (FR, Helv V, Sov, Jug, Pol, Ceh, Ned).

Această reacţie nu este specifică atropinei şi hiosciaminei fiind dată şi de alţi alcaloizi care conţin grupări metilimidice. Reacţia este mai evidentă dacă se execută cu acid azotic fumant.

Ea se datoreşte nitrării restului grupării fenilice în poziţia 2 şi 3. Trebuie ţinut seama şi de faptul că eterul folosit la extracţie să nu conţină peroxizi care pot duce la o reacţie pozitivă chiar în absenţa alcaloizilor.

Alte farmacopee prevăd şi reacţia generală de identificare a alcaloizilor cu reactiv Mayer (Helv).

O reacţie foarte sensibilă dată de hiosciamină, atropină şi scopolamină foloseşte ca reactiv p-dimetilaminobenzaldehida în acid sulfuric. Alcaloizii extraşi cu eter dau, la tratare cu două picături reactiv şi la uşoară încălzire, o coloraţie roşie-violetă.

DAB/D aplică cromatografia pe Kieselgel G folosind ca developant cloroform; acetonă: dimetilamină (50 : 40 : 10); revelator R. Draggendorf, faţă de martor constituit din sulfat de atropină dizolvat în acetonă.

Hung aplică cromatografia pe hîrtie folosind ca developant butanol: acid acetic: apă (40 : 8 : 20) direct pe tinctură (50µl).

M. Mandak şi M. Struhar (17) descrie o metodă cromatografică de separare a scopolaminei de complexul atropină-hiosciamină, care pot fi dozate apoi colorimetric ca combinaţie de adiţie cu metilorange.

Hung recomandă şi indicele de cloroform (3,0—3,2 ml), iar Ital indică şi solubilitatea în glicerină şi sirop.

Un studiu asupra identificării substanţelor active de tip atropic a fost efectuat de E. G. Clarke (711).

Determinarea cantitativă se face cu unele deosebiri pe acelaşi principiu: concentrarea a 50—100 ml tinctură la 8—10 ml, transformarea alcaloizilor în baze cu amoniac, extragerea cu eter (FR, Ned, DAB/D, Jug, Helv), cloroform (BP, Ital, Sov) sau amestec de eter : cloroform (3 : 1 Franc) debarasarea de clorofilă prin trecerea alcaloizilor în soluţie de acid sulfuric N, trecerea alcaloizilor din nou în baze cu amoniac, extragerea cu cloroform, debarasarea de bazele volatile prin menţinere la cald la 100—105° timp de 60 de minute sau prin evaporare repetată a soluţiei reziduului de extracţie în cloroform, eter sau alcool (Jug) şi titrarea alcaloizilor dizolvaţi în alcool şi apă cu acid sulfuric 0,02 N—

Scanned with OKEN Scanner

0,1 N sau acid clorhidric 0,02 N—0,1 N (microbiuretă), folosind ca indicator roşu de metil (FR, BP), roşu de metil şi albastru de metilen (DAB/D, Sov) sau albastru de bromfenol (Ned) sau indirect adăugîndu-se un exces de acid 0,02 N şi retitrînd excesul cu hidroxid de sodiu 0,02 N (ÖAB).

Tinctura de beladona trebuie să conţină 0,027—0,033 g% alcaloizi totali exprimaţi în hiosciamină. Aceleaşi limite sînt înscrise şi în Sov, Franc.

Alte farmacopee prevăd limite diferite cum sînt: Jug=0,027—0,032%; Helv=0,045—0,055%; Ceh=0,029—0,032%; Pol=0,030—0,035; ÖAB şi BP=0,028—0,03%; Hung=0,023—0,028%.

Recent A. Puech (670) folosind spectroscopia de reflecţie propune o metodă de diferenţiere şi determinare cantitativă a atropinei alături de hiosciamină.

S. Bari (352) într-un studiu efectuat pe tincturi de beladonă prelucrate prin diferite procedee ajunge la concluzia că tinctura de beladona preparată prin percolare cu alcool 70° poate pierde în curs de un an pînă la 35% din conţinutul iniţial.

Datorită labilităţii alcaloizilor, FR prevede verificarea tincturii după un an de la percolare, Jug după 16 luni, Franc după 3 ani.

Extractul fluid de beladona *(Extractum Belladonnae fluidum)*

Este oficializat numai de Pol care îl prepară din rădăcina de beladona cu amestec de alcool: apă (80 : 20) prin percolare. Se prezintă ca un lichid brun, cu miros caracteristic şi gust amar. D=0,920—0,950. Conţine 0,35—0,40% alcaloizi totali din beladona. Concentraţia alcoolică: 65—71%. Reziduul la calcinare: 0,30—0,60%.

NF prevede un extract fluid din frunzele de beladonă cu un conţinut de 0,27—0,33 g% alcaloizi din beladonă, preparat prin percolare cu un amestec de alcool : apă (3 : 1) sau prin diacolare, folosind un amestec de alcool : apă (2 : 1) într-un aparat în care stratul de produs vegetal are o grosime de 30 de ori mai mare decît diametrul. Diacolarea se execută după o prealabilă macerare de 48 de ore a produsului vegetal umectat cu 400 p. solvent. Se colectează 950 ml şi se aduce cu alcool pînă la concentraţia de 0,30% alcaloizi şi 60% alcool.

Extractul moale de beladona *(Extractum Belladonnae spissum)*

Este oficializat de cîteva farmacopee: Ceh II, Sov, Ital şi Ned. NF descrie şi un *Extract pilular de beladonă* folosit la prelucrarea unguentelor. Frunzele de beladonă sînt percolate cu alcool diluat de 70°

Scanned with OKEN Scanner

(Ital, Sov) sau 75° (Ceh II) sau cu un amestec de 70 p. alcool, 70 p. apă şi 10 p. acid acetic (Ned), pînă la epuizare. Se distilă alcoolul, se lasă în repaus 24 de ore, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă la 50° pînă la consistenţa de extract moale, ţinînd seama ca produsul rezultat să conţină 1,3% alcaloizi totali. Unele farmacopee mai efectuează o defecare cu apă înainte de concentrarea extractului (Ceh II, Ned). Dacă este necesară diluarea, aceasta se face cu glucoză lichidă (NF).

Extractul moale de beladona se prezintă ca un lichid vîscos sau masă groasă, semifluidă de culoare brună, cu miros caracteristic şi gust acru şi amar. Este solubil în alcool diluat; cu apa şi siropul dă amestecuri tulburi. La evaporare lasă un reziduu de aproximativ 78% (Ned).

Pentru identificare servesc aceleaşi reacţii descrise la tinctura de beladona.

Extractul moale de beladona conţine alcaloizi totali de beladona în proporţie de 1,3% (Ned, Ital, NF) pînă la 1,45% (Ceh II) şi 1,4—1,6% (Sov).

La dozarea alcaloizilor se elimină faza de trecere a alcaloizilor extraşi cu eter, în acid sulfuric şi apoi după alcalinizare din nou într-un solvent organic (cloroform), deoarece produsul nu mai conţine clorofila de care a fost debarasat prin defecare cu apă.

Extractul uscat de beladona *(Extractum Belladonnae siccum)*

Este oficializat în FR şi toate celelalte farmacopee. Cantitatea de alcaloizi admisă variază după farmacopee astfel: 0,45—0,55% (Helv); 0,95—1,5% (Ital, Hung); 1,3—1,5% (Jug II); 1,4% (DAB/F, Nord); 1,45—1,55 (Pol); 1,4—1,6% (Sov, ÖAB); 1,5 (DAB/D, FR); 2,5% (Franc).

Epuizarea frunzelor de beladonă se efectuează prin percolare cu alcool diluat fără acidulare.

F. Ducommun (73) a folosit pentru extracţie alcool diluat şi diferite amestecuri de alcool izopropilic şi acetonă cu apă, reuşind să epuizeze produsul vegetal cu 2 p. solvent.

Sfîrşitul operaţiei este indicat în unele farmacopee după cantitatea percolată; 3 p. percolat la 1 p. produs vegetal (Nord, DAB/F) sau după lipsa totală sau parţială a alcaloizilor în ultima porţiune de percolat. Nord şi DAB/F prevăd însă şi reacţii speciale pentru determinarea completei epuizări a drogului cu reactivi pentru alcaloizi: iodomercurat de potasiu, ultima precizînd şi un etalon de tulbureală cu care se compară opalescenţa obţinută cu reactivul Mayer. Într-un studiu efec-

Scanned with OKEN Scanner

tuat în acest scop, J. Büchi (712) atrage atenţia atît asupra variaţiilor pe care le prezintă diferitele sorturi de beladonă în ce priveşte extracţia, cît şi asupra sensibilităţii reacţiei. Alte studii (54) arată că epuizarea are loc în proporţie de 80%, după colectarea a 3 p, percolat faţă de 1 p. produs vegetal.

FR descrie modul de preparare a unui extract de beladona uscat debarasat de substanţele balast higroscopice şi în care alcaloizii sînt trecuţi în săruri solubile, fără a se impune un anumit procedeu de purificare.

Într-un studiu privind higroscopicitatea extractelor J. Büchi (713) prin menţinerea într-o atmosferă cu umiditate relativă de 60% (realizată cu ajutorul unei soluţii de acid sulfuric 38%) a stabilit că cele mai higroscopice extracte uscate sînt extractele de coca, hidrastis, nucă vomică şi beladona. Realizarea de extracte higroscopice a constituit o problemă care şi-a găsit diferite soluţionări.

Unele farmacopee prevăd îndepărtarea clorofilei şi rezinelor prin evaporarea alcoolului şi filtrarea soluţiei apoase rezultate sau precipitarea acestora prin adăugare de apă.

H. Eschenbrenner (726) recomandă aducerea extractului la consistenţa de sirop vîscos, iar precipitarea în vederea defecării substanţelor insolubile în apă să se facă cu o cantitate de apă de două pînă la trei ori mai mare decît cantitatea de extract luată în lucru.

B. Heibek şi S. Kraugerund (725) introduc în percolatul concentrat, lipsit de alcool, cîte 125 g parafină topită pentru fiecare 1 000 g produs vegetal extras şi se agită. Clorofila şi unele ceruri şi rezine sînt fixate de parafină şi îndepărtate odată cu aceasta după răcire.

Din acest punct de vedere o importanţă deosebită o prezintă produsul vegetal folosit şi anume frunzele (cu un conţinut bogat în clorofilă) sau rădăcinile (lipsite de clorofilă).

Unii autori arată că în cazul extracţiei alcaloizilor din frunze se pot produce pierderi de alcaloizi pînă la 30—40% prin adsorbţia acestora pe coloizii extraşi, pe cînd în cazul extracţiei din rădăcini pierderile în alcaloizi sînt minime. Pe de altă parte, prin defecare se separă din extractul obţinut din frunze 60% balast faţă de numai 25% din extractul obţinut din rădăcini. Acest din urmă fapt are importanţa sa deoarece pentru a aduce extractul defecat la concentraţia prevăzută în alcaloizi este necesar un adaos de diluant mult diferit, ceea ce se reflectă în higroscopicitatea diferită a extractelor uscate finite.

Între substanţele extrase din drog şi care fac ca extractele să fie higroscopice se includ: colina, care se găseşte în extractul preparat din frunze în proporţie de 0,7—1,3% (729) amestecul de săruri (cenuşa în frunze 11,7—12,8%, iar în rădăcină 4—7%) şi diverse alte substanţe

Scanned with OKEN Scanner

solubile în apă aflate în drog care trec în final în extractul uscat. Din acest motiv este necesară uneori diluarea la un anumit titru 1 : 2 şi chiar 1 : 3 care se înscrie pe ambalaje; se folosesc substanţe nehigroscopice cum este lactoza (Nord, FR) sau zaharoza (Helv). Nord include o monografie specială intitulată „*Trituratio extracti belladonnae* 20%". Adăugarea diluantului are loc după precipitarea şi separarea clorofilei din frunze sau a balastului din rădăcină şi evaporarea la sec a extractului.

K. Debik şi F. Kasczmarec (730) arată că extractele uscate pot absorbi în curs de 118 ore la 20° pînă la 76% apă. Ei recomandă o extracţie acetonică a rezinei din extract şi transformarea alcaloizilor în sulfaţi nehigroscopici cînd extractul poate fi utilizat la prelucrarea soluţiilor sau menţinerea complexului alcaloidic netransformat cînd extractul poate fi utilizat la prelucrarea pulberilor şi a supozitoarelor.

V. E. Krogerus (731) recomandă presarea frunzelor de beladonă, centrifugarea şi evaporarea lichidului în vacuum, realizînd un extract uscat cu un conţinut în alcaloizi optic activi de 91% din alcaloizii totali şi o higroscopicitate redusă (4,2%).

De altă parte unele farmacopee pentru a evita neajunsurile cauzate de higroscopicitatea extractelor uscate recomandă ori prepararea numai a extractului moale, precizînd pentru prepararea extractului uscat amestecarea a 100 g extract moale cu 50—60 g dextrină şi evaporarea la sicitate, obţinînd astfel un extract uscat cu 0,75% alcaloizi (Ceh), ori diluarea extractului uscat cu lactoză pentru a se obţine un extract uscat cu 0,23% alcaloizi denumit *Trituratio extracti beladonnae* 20% (Nord), ori recomandă diluarea extractului uscat cu un amestec de alcool şi apă pînă ce se obţine o soluţie cu 0,70% alcaloizi şi 35% alcool denumit *Diluendum extracti belladonnae 50%* (Nord).

Jug admite prepararea unei soluţii concentrate după următoarea formulă: extract uscat de beladonă 10 g, glicerol 2 g, alcool 3 g, apă 5 g.

Pentru calcularea cantităţii necesare de diluant se foloseşte formula prezentată în capitolul „Prepararea extractelor uscate".

Unii autori recomandă în afară de dozarea titrimetrică a alcaloizilor totali efectuarea unei cromatograme şi în acelaşi timp determinarea polarimetrică în scopul aprecierii gradului de racemizare a hiosciaminei (732).

Studiile asupra preparării extractului de beladona sînt foarte numeroase (714, 715, 733, 716, 724, 734, 735, 736).

Din aceste studii reies unele observaţii importante cum sînt:

— la prepararea extractului uscat, rădăcina prezintă avantaje comparativ cu frunzele;

— concentraţia alcoolică cea mai potrivită variază între 50° şi 80°;

Scanned with OKEN Scanner

— higroscopicitatea creşte pe măsură ce concentraţia alcoolului folosit la extracţie este mai mare;

— extracţia cu alcool diluat în prezenţa acidului clorhidric duce la extracte mai bogate în alcaloizi şi mai puţin higroscopice (737, 740);

— extractele la a căror preparare s-a intervenit cu solvenţi ca eter, eter de petrol, benzină, cloroform sau acetonă, nu sînt higroscopice (734), deoarece colina nu este solubilă în aceşti solvenţi (738);

— dependent de gradul de pulverizare, durata extracţiei, randamentele, procesul de racemizare variază;

— metoda de extracţie influenţează raportul dintre alcaloizii extraşi;

— evaporarea solventului sub presiune scăzută la 60° nu antrenează racemizarea. Se recomandă concentrarea de cantităţi mici, preferabil prin atomizare (739);

— defecarea trebuie făcută la temperaturi mai scăzute, eventual repetată (Helv);

— diluarea se poate face cu dextrină (DAB/F), lactoză (FR, Hung, Nord, DAB/F şi DAB/D); amidon (Ital), cu pulbere de frunze de beladona extrase (BP) sau alt extract de exemplu, *Extractum lappae* (Franc).

Reacţiile de identificare şi dozare sînt aceleaşi ca la tinctură, în plus Hung identifică şi prezenţa lactozei cu reactiv Fehling. P. H. List şi colab. (736) diferenţiază prin cromatografie în strat subţire pe pulbere de Perlon, extractele provenite din frunze după prezenţa a cinci spoturi de flavonoide galbene (cu $AlCl_3$) cu fluorescenţă galbenă care lipsesc la extractele provenite din rădăcină.

Stabilitatea extractului de beladonă este legată de higroscopicitate şi respectiv de condiţiile de păstrare.

Farmacopeele recomandă precauţii la conservare cum sînt: păstrarea la rece în borcane cu dop şlefuit (Ital), în loc uscat în prezenţa silicagelului (DAB/D şi DAB/F).

În această privinţă prevederile farmacopeelor referitoare la procentajul de umiditate admis în extractul uscat de beladonă diferă de la 3%—10% astfel: 3% (FR, DAB/F, Helv); 5% (Jug, DAB/D, ÖAB); 6% (Hung); 10% (Jap).

FR nu prevede condiţii speciale de păstrare, nici nu indică termen de preschimbare.

Întrebuinţări. Preparatele de beladona îşi datorează activitatea farmacologică îndeosebi prezenţei atropinei. Datorită acţiunii competitive specifice, atropina se substituie acetilcolinei în terminaţiile periferice postganglionare, blocînd efectorii colinergici. Prin această acţiune aceste preparate influenţează variat toate organele şi sistemele a căror funcţionalitate se află sub dominaţia sistemului parasimpatic; respectiv pro-

voacă midriază, micşorează secreţia salivară, gastrică şi sudorifică, micşorează spasmele tonice de natură vagotonică, dilată bronhiolele, permiţînd o mai bună ventilaţie pulmonară.

Acţionează în hiperclorhidrie, sialoree, hiperhidroză, spasme tonice ale intestinului, spasm piloric, în tratamentul simptomatic al parkinsonismului postencefalic, în colici hepatice, nefritice, saturnine, în diskinezii biliare, colite, în astmul bronşic. Sînt recomandate ca antidot al pilocarpinei, eserinei şi nicotinei, precum şi în otrăvirile cu ciuperci.

Intră în compoziţia siropului de beladona (amestec de tinctură de beladonă cu sirop, în proporţie de 5%).

Doze: Tinctura de beladona se administrează sub forma de poţiuni sau ca atare asociată în picături (1 g=57 picături).

Doza uzuală: 1 ml odată, 3 ml în 24 de ore. La copii: sub 1 an o picătură o dată, 3 picături în 24 de ore; de la 1—2 ani: 2 picături o dată; 4 picături în 24 de ore; de la 3—5 ani: 3 picături o dată; 12 picături în 24 de ore; de la 6—10 ani; 5 picături o dată; 20 de picături în 24 de ore; de la 11—15 ani: 10 picături o dată; 30 picături în 24 de ore.

Doze maxime: 2 g o dată, 6 g în 24 de ore.

Extractul fluid: doze maxime: 0,20 g o dată, 0,60 g în 24 de ore.

Extractul moale: Doza uzuală 0,03 g o dată, 0,10 g în 24 de ore. Doza maximă: 0,05 g o dată, 0,10—0,15 g în 24 de ore.

Extractul uscat: se administrează sub formă de pilule, asociaţii în comprimate sau ca pulbere în capsule. Doza uzuală este de 15 mg echivalentă cu aproximativ 0,2 mg atropină. Doza maximă pentru odată este de 0,05 g, iar pentru 24 de ore 0,15 g.

Siropul se administrează asociat în porţiuni calmante în doze de 5 g pînă la 30 g pe zi.

Preparate obţinute din benzoe *(Benzoe)*

Din rezina de benzoe se prepară tinctura benzoe şi tinctura de benzoe compusă. Se foloseşte rezina obţinută din trunchiul arborilor *Styrax benzoin* (*Dryander*) (benzoe de Sumatra) şi *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib şi Hartwich (benzoe de Siam), fam. *Styracaceae*.

Rezina conţine aproximativ 78% benzoat de coniferil, 12% acid benzoic, 6% acid 8-siarezinolic, 2,3% benzoat de cinamil, benzoat de benzil (XXXVI), cinamat de benzil (XXXVII) şi cinamat de cinamil (XXXVIII) (325).

Scanned with OKEN Scanner

Rezina inițial fluidă se întărește pe măsură ce benzoatul de cinamil se volatilizează. În același timp benzoatul de coniferil amorf cristalizează.

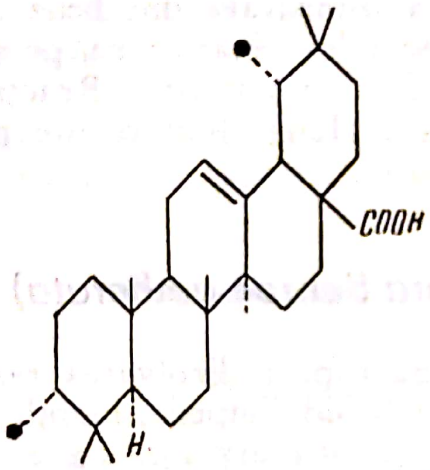
Acidul siarezinolic (XXXIX) este un acid triterpenic cu structura de mai jos (326).

În benzoe de Sumatra se află izomerul acidului siarezinolic denumit acid sumarezinolic (XL) și în plus acid cinamic care lipsește în benzoe de Siam.

$C_6H_5COOCH_2C_6H_5$ — XXXVI — *Benzoatul de benzil*

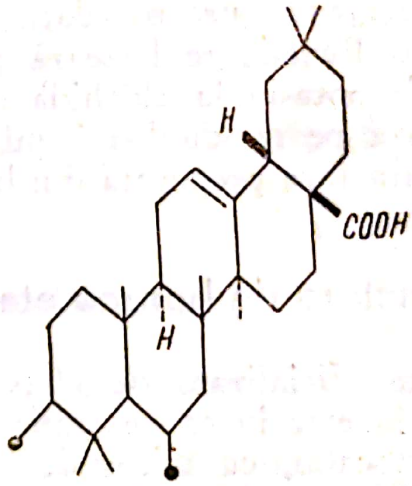
$C_6H_5CH=CHCOOCH_2C_6H_5$ — XXXVII — *Cinamatul de benzil*

$C_6H_5CH=CHCOOCH_2CH=CHC_6H_5$ — XXXVIII — *Cinamatul de cinamil*



XXXIX

Acidul iarezsinolic



XL

Acidul sumarezinolic

Benzoe de Sumatra (XL) este mai puțin solubil în alcool față de benzoe de Siam care este aproape complet solubil, primul lăsînd la extracția alcoolică un reziduu insolubil de 25% în timp ce ultimul numai 10%.

Tinctura de benzoe *(Tinctura Benzoes)*

Este oficializată în mai multe farmacopee (FR VI, Hung, Ned, Franc, Helv, Jap).

Se prepară prin dizolvarea rezinei benzoe în proporție de 20% în alcool 95° (Hung, Jug II, ÖAB, Helv, Ned, NF, FRVI) alcool 80° (Franc).

Se prezintă ca un lichid galben-brun, pînă la roşu-brun cu miros şi gust de benzoe. Este miscibilă cu un volum egal de alcool sau glicerol dînd soluţii limpezi; cu alcoolul diluat soluţiile sînt opalescente, iar cu apa formează un lichid tulbure, lăptos, cu reacţie acidă. D= 0,860—0,890.

La evaporare lasă un reziduu care reprezintă porţiunea solubilă în solventul folosit şi care variază de la o farmacopee la alta, astfel: Franc (9—10%); Ned 12%); Jug II (13%); ÖAB, Hung (15%); Helv (18%).

Pentru identificare sînt indicate: miscibilitatea cu alcoolul, persistenţa mirosului în diluţii de 1 : 500 (Hung) sau 1 : 750 (ÖAB); proba de diluare cu cloroform; un amestec de 1 p. cloroform cu 1 p. apă, dă un amestec limpede cu 3,1—3,3 ml tinctură (Hung); reacţia acidă a amestecului de 1p. tinctură cu 1 p. apă (Ned).

Unele farmacopee prevăd şi o reacţie de identificare a acidului cinamic pentru a preciza dacă tinctura a fost preparată din benzoe de Sumatra. Reacţia se bazează pe oxidarea acidului cinamic cu permanganat de potasiu la aldehidă benzoică cu miros caracteristic. Reacţia se efectuează pe reziduul a 5 ml tinctură (ÖAB, Hung, Jug) şi este pozitivă la tinctura preparată din benzoe de Sumatra.

Tinctura de benzoe eterată *(Tinctura Benzoe aetherata)*

Este oficializată de Helv V şi se prepară prin dizolvarea rezinei benzoe în eter în concentraţie 20%. Este un lichid limpede, mobil, galben-portocaliu, cu miros de benzoe şi eter şi gust arzător. La evaporare lasă un reziduu de 19% care dă reacţiile pentru benzoe. Se amestecă cu alcoolul în orice proporţie.

Tinctura de benzoe compusă *(Tinctura Benzoe composita)*

Este oficializată în Helv V, USP şi BP şi se prepară prin macerarea cu alcool 95° timp de 8 zile a următoarelor produse vegetale: benzoes 10%, aloes 20%, balsamum peruvianum 40%, myrrha 20%, olibanum 20% (Helv) sau benzoes 10%, aloes 2%, stirax 8%, balsamum tolutanum 4% (USP şi BP).

Se prezintă ca un lichid brun, cu miros aromatic şi gust iute şi amar. Se amestecă cu alcoolul în orice proporţii.

Întrebuinţări. Preparatele din benzoe sînt balsamice şi expectorante, topice protectoare şi cicatrizante, influenţează secreţiile bronşice datorită eliminării prin respiraţie a unei mici cantităţi din principiile ac-

Scanned with OKEN Scanner

tive. Se administrează şi sub formă de inhalaţii în afecţiunile aparatului respirator. Extern acţionează astringent, antipruriginos, antimicotic şi depigmentant în efelide. Intră în compoziţia axungiei benzoinate ca antioxidant, în loţiuni cosmetice, în ape de gură.

Tinctura de benzoe se administrează în doze de 20—30 de picături o dată (adulţi); de mai multe ori pe zi; la copii se administrează doze de 5—10 picături sub formă de poţiuni.

Extern, în inhalaţii în concentraţie de 0,2%, în ape de gură 10 picături în 100 ml apă; intră în compoziţia unor unguente şi a ţigărilor antiasmatice de Datura.

Tinctura de benzoe compusă: 1—4 g pe zi.

Preparate obţinute din bistorta *(Rizoma Bistortae)*

Din rădăcina de bistorta se prepară tinctura şi extractul fluid. Se foloseşte rizomul şi rădăcinile plantei *Polygonum bistorta*, fam. *Polygonaceae*.

Rizomul de bistorta conţine 15—20% tanin, mici cantităţi de acid galic, zaharuri, flobafene.

Tinctura de bistorta *(Tinctura Bistortae)*

Este oficializată de Ceh II care o prepară prin macerare cu alcool diluat a rizomului de bistorta, luat în proporţie de 20%. Se prezintă ca un lichid limpede, galben deschis, cu gust puternic astringent şi apoi amar. Reziduu la evaporare 4,5%, D=0,905—0,915.

Pentru identificare se foloseşte reacţia de culoare cu soluţia de clorură ferică (albastru-violet). După cîteva minute se depune un precipitat albastru-închis. Concentraţia alcoolică 54%.

Extractul fluid de bistorta *(Extractum Bistortae fluidum)*

Este oficializat în Sov IX şi se prepară prin extracţie cu alcool 70°.

Extractul fluid de bistorta se prezintă ca un lichid limpede roşu-brun, cu gust la început puternic astringent, apoi uşor amar. Amestecat cu un volum egal de apă se tulbură după cîteva minute fără a precipita. D=1,045.

Pentru identificare serveşte reacţia cu clorură ferică descrisă la tinctură şi care se efectuează pe amestecul format dintr-o picătură extract şi 20 ml apă.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru aprecierea cantitativă a extractului fluid de bistorta se prevede următorul procedeu: se face un amestec de 1 ml extract, 50 ml alcool 70° şi 50 ml apă. 5 ml din amestec se diluează la 750 ml cu apă distilată, se adaugă 10 ml soluţie indigo carmin 1‰ în apă acidulată cu 6 ml acid sulfuric concentrat şi se titrează cu o soluţie 0,1 N de permanganat de potasiu pînă ce soluţia albastră virează la galben-auriu trecînd mai întîi prin albastru-verde. În paralel se efectuează o probă în alb. 1 ml soluţie de permanganat de potasiu 0,1 N corespunde la 0,004157 g substanţe tanante. Extractul fluid de bistorta conţine 18% substanţe tanante. Conţinut în alcool 62%.

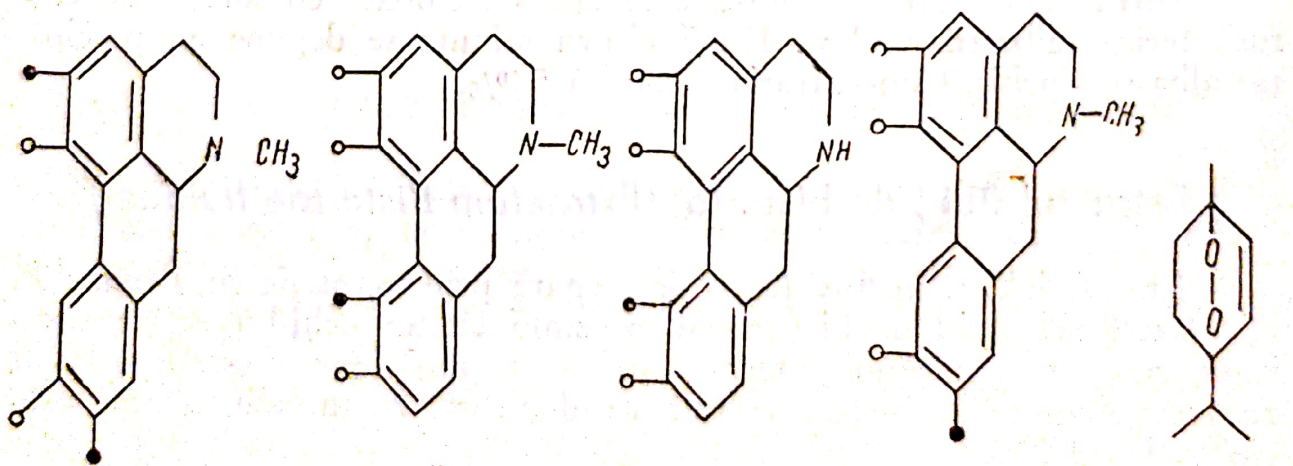
Întrebuinţări. Preparatele de bistorta sînt astringente şi antidiareice datorită acţiunii asupra mucoaselor cărora le scade secreţia. Se administrează sub formă de poţiuni: tinctura în doze de 2—3 g pe zi; extractul fluid în doze de 0,20—0,30 g de 3—4 ori pe zi. La copii peste un an 0,05 g pe an de vîrstă.

Preparate obţinute din boldo *(Folium Boldo)*

Din frunzele de boldo se prepară tinctura şi extractul fluid de boldo. Sînt folosite frunzele arbustului *Peumus Boldus Molina*, fam. *Monimiaceae-Herdicarieae.*

Frunzele de boldo conţin 0,25—0,53% alcaloizi, derivaţi ai aporfinei, între care predomină boldina 0,1% (XLI), izocoridina (XLII), norizocoridina (XLIII) şi N-metillaurotetanina (XLIV).

În afară de aceşti alcaloizi mai conţine sparteină (327) şi un ulei volatil (2—2,6%) cu o constituţie analogă cu a uleiului de chenopodiu.



XLI *Boldina* — XLII *Izocoridina* — XLIII *Norizocoridina* — XLIV *N-metillaurotetanina* — XLV *Ascaridolul*

Scanned with OKEN Scanner

Acest ulei eteric este constituit din 40—45% ascaridol (XLV), 30% cineol şi alte terpene (327).

P. Chapoteaut (328) semnalează prezenţa unui glicozid; boldoglucina care însă în analizele recente nu a fost confirmată. Mai conţine compuşi flavonici şi un tanin nedefinit (0,3%).

Tinctura de boldo *(Tinctura Boldi)*

Este oficializată în FR VII unde este prevăzută prepararea prin macerare cu alcool 80° a frunzelor de boldo în concentraţie de 20%. Aceeaşi formulă o prevede şi Franc care efectuează extracţia prin percolare.

Este un lichid brun-verzui cu miros aromatic camforat. Se tulbură prin amestecarea cu un volum egal de apă. Reziduul la evaporare 3,5—4,5%.

Pentru identificare Franc prevede efectuarea unei cromatograme pe o probă de 20 ml tinctură redusă la 2 ml prin concentrare şi diluată la 10 ml cu apă. Soluţia se acidulează cu cîteva picături de acid sulfuric diluat şi se filtrează într-o pîlnie de separare. Reziduul se mai extrage de 3 ori cu cîte 5 ml acid sulfuric 1%, lichidele acide reunite se alcalinizează cu amoniac şi se extrag în 5 reprize cu cîte 10 ml cloroform. Reziduul soluţiilor cloroformice se ia cu 0,4 ml amestec de părţi egale alcool: cloroform, 5—10 µl din această soluţie se supun cromatografiei ascendente pe hîrtie, folosind ca developant n-butanol:acid acetic:apă (4:1:5) faţă de un volum egal dintr-o soluţie de boldină 1% în alcool: cloroform. Se examinează cromatograma în lumină UV; se observă un spot fluorescent albăstrui cu RF=0,60—0,70.

Cînd cromatograma se efectuează pe extractul de boldo, spotul este alungit pînă la RF=0,80.

Pentru revelare Franc mai propune şi soluţia de iodobismutit de potasiu cînd se obţin spoturi portocalii care la aer după 24—48 de ore se îmbrunează. La tratare cu soluţie alcoolică de clorură ferică 1% spoturile se colorează în albastru-verde.

Extractul fluid de boldo *(Extractum Boldi fluidum)*

Este oficializat de FR, Franc, Ital.

FR prevede pentru prepararea extractului fluid de boldo percolarea cu alcool 80°. În acelaşi mod prepară extractul fluid şi Franc, în timp ce Ital foloseşte alcoolul 30°.

Scanned with OKEN Scanner

Este un lichid limpede brun-verzui cu miros aromat caracteristic, asemănător cu al camforului şi gust amar, astringent. Se tulbură prin diluare cu 10 p. apă, dar dă amestecuri limpezi cu glicerina şi siropul. D=1,1 (Ital).

Pentru identificare FR recomandă reacţia generală a alcaloizilor cu reactiv Mayer: 1 ml extract fluid diluat cu 10 ml apă şi filtrat este acidulat cu 3 picături acid clorhidric diluat şi tratat cu 3 picături reactiv Mayer; se formează un precipitat.

Concentraţia alcoolică: 55% (g/g). Reziduul prin evaporare: 14% (FR); 17—22% (Franc).

Întrebuinţări. Studiile efectuate de E. Grailly şi F. Mandillon (329) şi confirmate de G. Tassinari (330) prin radiografii ale colecistului, au ajuns la concluzia că preparatele de boldo au acţiune coleretică mai intensă după o oră de la administrare. El neagă vreo acţiune colecistochinetică. H. Kreitmair (331) experimentînd clorhidrat de boldină, a obţinut o mărire de cinci ori a secreţiei biliare, confirmînd rezultatele lui P. A. Popov (332) care a administrat la cîini fistulizaţi o infuzie 3:120. Se remarcă faptul că secreţia biliară este întovărăşită de o creştere a secreţiei salivare şi a secreţiei clorhidrice stomacale. Pe de altă parte constituţia secreţiei biliare se modifică prin mărirea conţinutului apos şi diminuarea substanţelor solide.

Măreşte debitul urinar. Acţionează asupra sistemului nervos ca simpaticolitic.

Preparatele de boldo sînt indicate în diskinezii biliare, ca stimulent digestiv şi în ameliorarea spasmelor.

Sînt contraindicate în calculoză biliară, angiocolite acute şi în ciroze hepatice.

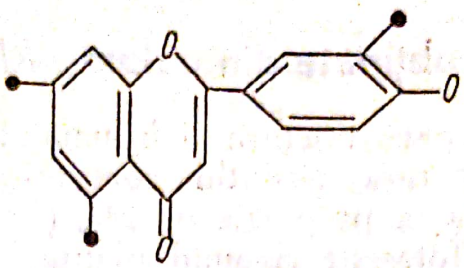
Doze: Tinctura se administrează în poţiuni asociată cu extractul de cinara şi metenamină în doze fracţionate a 1—2 g de trei ori pe zi.

Extractul fluid se administrează în doze de 0,25—0,5 g 2—3 ori pe zi.

Preparate obţinute din Bursa Pastoris *(Herba Bursae pastoris)*

Din iarba de Bursa pastoris se prepară extractul fluid. Se folosesc părţile aeriene ale plantei *Capsella bursa pastoris*, Moench. fam. *Cruciferae-Lepidiaceae.*

Iarba de Bursa pastoris conţine 1% colină; 0,42 g% acetilcolină, compuşi sulfuraţi nedefiniţi, probabil mercaptanic, un glicozid diosmina, care prin hidroliză produce ramnoză, glucoză şi diosmetină (5, 7,3-trioxi-4-metoxiflavonă) (XLVI), o saponină neutră şi săruri de



XLVI

Diosmetina

potasiu. După unii autori, planta ar conţine histamină şi tiramină (333). Pe de altă parte E. Bartole (334) semnalează existenţa unui alcaloid, a unui glicozid şi a unui ulei volatil, ultimele conţinînd şi sulf.

Extractul fluid de Bursa pastoris
(Extractum Bursae pastoris fluidum)

Este oficializat de Sov IX care îl prepară prin extracţia produsului vegetal cu alcool 70°.

Extractul fluid de bursa pastoris este un lichid limpede de culoare verzui-brună cu miros caracteristic.

Reziduu la evaporare = 7%.

Concentraţia alcoolică = 56%.

Întrebuinţări. Activitatea extractului fluid de Bursa pastoris asupra aparatului utero-ovarian se aseamănă mai mult cu aceea a preparatelor de corn al secarei decît aceea a extractului fluid de hidrastis. Nu s-a stabilit cărei componente se datoreşte această acţiune. Unii autori consideră că activitatea este datorită existenţei în extract a unor componente active provenite de la nişte ciuperci parazite pe plantă (*Cystopus Candidus, Peronospora parassitica*) (335), în timp ce alţi autori au demonstrat că activitatea se datoreşte componentelor produsului vegetal (336). Lucrări mai recente arată că produsele de Bursa pastoris au o acţiune de inhibare a ciclului estral, conducînd la rezultate asemănătoare celor ale extractului fluid de hidrastis. M. Leclerc (339) propune folosirea de doze de două linguriţe în 24 de ore, ultimele 10 zile înainte de apariţia menstruaţiei pentru a limita fluxul şi 6 linguriţe în tratamentul meno- şi metroragiilor.

Este indicat în metroragii şi afecţiuni venoase: hemoroizi.

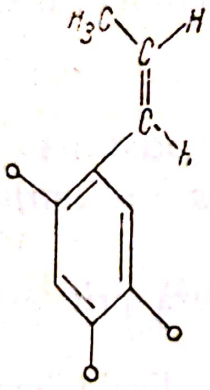
Doze: Extractul fluid: doza maximă 7 g odată, 30 g în 24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

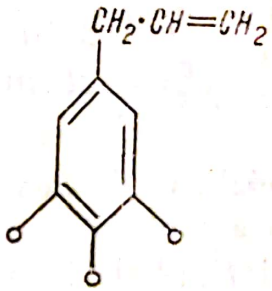
Preparate obținute din calam (*Rhizoma calami*)

Din calam se prepară tinctura și infuzia. Intră în compoziția unor tincturi compuse: tinctura absinthi composita în proporție de 2% (DAB), tinctura amară în proporție de 2% (Pol) sau 3% (Sov) și tinctura carminativă. Se folosește rizomul plantei *Acorus Calamus* L. fam. *Araceae* (sin. *A. aromaticus* Gilib).

Rizomul de calam conține 1,5—3,5% ulei volatil, o substanță amară cu constituție nedefinită: acorina, tanin, zaharuri, colină. Principiul activ îl constituie uleiul volatil care conține pînă la 82% asaronă, care este 4-propenil-1, 2, 5-trimetoxibenzen (XLVII).



XLVII
Asarona (cis)



XLVIII
Calamolul

În afară de asaronă, uleiul volatil mai conține: aldehidă asarilică, eugenol, calamol (identic cu elemicină) (XLVIII), calameon sau camfor de calam, calamen (o sesquiterpenă biciclică), calamenol (un alcool sesquiterpenic), acoron și izoacoron (cetone sesquiterpenice).

Tinctura de calam (*Tinctura Calami*)

Este oficializată în farmacopeele Ceh II, Pol, Jug II, Helv V, ÖAB, DAB/D, care o prepară prin macerarea sau percolarea (Helv) rizomului pulverizat luat în proporție de 20%, cu alcool diluat.

Este un lichid galben-brun cu miros și gust puternic aromat de calam.

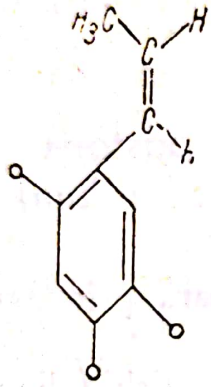
ÖAB prevede o diluție limită pentru miros 1:500. Cu alcoolul și glicerolul dă soluții opalescente.

Densitatea este cuprinsă între 0,890—0,925 astfel: 0,890—0,905 Jug II; 0,895—0,905 ÖAB, DAB/D; 0,900—0,910 Ceh II; 0,903—0,925

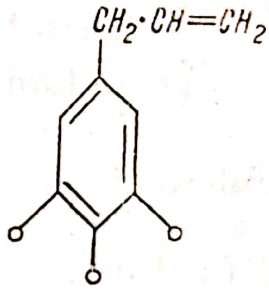
X Preparate obținute din calam *(Rhizoma calami)*

Din calam se prepară tinctura și infuzia. Intră în compoziția unor tincturi compuse: tinctura absinthi composita în proporție de 2% (DAB), tinctura amară în proporție de 2% (Pol) sau 3% (Sov) și tinctura carminativă. Se folosește rizomul plantei *Acorus Calamus* L. fam. *Araceae* (sin. *A. aromaticus* Gilib).

Rizomul de calam conține 1,5—3,5% ulei volatil, o substanță amară cu constituție nedefinită: acorina, tanin, zaharuri, colină. Principiul activ îl constituie uleiul volatil care conține pînă la 82% asaronă, care este 4-propenil-1, 2, 5-trimetoxibenzen (XLVII).



XLVII
Asarona (cis)



XLVIII
Calamolul

În afară de asaronă, uleiul volatil mai conține: aldehidă asarilică, eugenol, calamol (identic cu elemicină) (XLVIII), calameon sau camfor de calam, calamen (o sesquiterpenă biciclică), calamenol (un alcool sesquiterpenic), acoron și izoacoron (cetone sesquiterpenice).

Tinctura de calam *(Tinctura Calami)*

Este oficializată în farmacopeele Ceh II, Pol, Jug II, Helv V, OAB, DAB/D, care o prepară prin macerarea sau percolarea (Helv) rizomului pulverizat luat în proporție de 20%, cu alcool diluat.

Este un lichid galben-brun cu miros și gust puternic aromat de calam.

OAB prevede o diluție limită pentru miros 1:500. Cu alcoolul și glicerolul dă soluții opalescente.

Densitatea este cuprinsă între 0,890—0,925 astfel: 0,890—0,905 Jug II; 0,895—0,905 OAB, DAB/D; 0,900—0,910 Ceh II; 0,903—0,925

Scanned with OKEN Scanner

Pol. La evaporare lasă un reziduu cuprins între 3,17—5,3% astfel: 3,17—5,5% Pol; 3,5% ÖAB, Ceh II, Jug II; 5,3% Helv V. Pol prevede şi reziduul la calcinare: 0,15—0,19%.

Pentru identificare se prevede reacţia de culoare verde deschis murdar cu soluţia de clorură ferică (Helv V, Ceh II). DAB/D identifică tinctura de calam după separarea cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G a uleiului volatil. Se supune cromatografiei un amestec de părţi egale de tinctură cu n-pentan, folosind pentru developare amestecul benzen: acetat de etil (95:5). Placa cromatografică uscată la 20° se pulverizează cu soluţie de clorură de antimoniu şi se usucă la 120° în etuvă timp de cinci minute. Apare un spot gri-albăstrui sau gri-verzui cu Rx (faţă de etalonul Sudan III) în domeniul 0,80—1,0 şi Rf în domeniul 0,30—0,40. Concentraţia alcoolică este cuprinsă între 54—68% astfel: 54% Ceh II; 56% DAB/D; 65% ÖAB; 63—68% Pol.

Infuzia de calam *(Infusum Calami)*

Ned prevede la monografia generală de infuzii şi decocturi, infuzia de calam la care indică fineţea pulberii (trebuie să treacă 60% prin sita cu 33 ochiuri pe cm şi 40% prin sita cu 36 ochiuri pe cm). Nu este prevăzută proporţia de produs vegetal.

J. I. Samocy-Varga (337) recomandă prelucrarea infuziei de calam prin turboextracţie cînd se obţine un extractiv de 4,3%.

Tinctura carminativă *(Tinctura carminativa)*

Este oficializată în DAB/D cu următoarea formulă de preparare: *Semen Carvi* 10 g, *Semen Foeniculi* 20 g, *Flores Chamomillae* 20 g, *Folium Menthae* 20 g, *Rhizoma Calami* 30 g, *Alcoolum 70°* ad 1 000 g.

Tinctura carminativă se prezintă ca un lichid verde-brun cu miros şi gust aromatic. D=0,890—0,910. Concentraţia alcoolică 56%.

Pentru identificare se amestecă 3 ml tinctură cu 10 ml apă şi se distilă 2 ml. La distilat se adaugă 2 ml apă şi 3 ml n-pentan. 0,50 ml soluţie pentanică se evaporă la 20—50 µl prin insuflare cu aer fierbinte şi se supune cromatografierii în strat pe Kieselgel G, folosind ca developant amestecul de benzen-acetat de etil (95:5) şi ca revelator soluţia de clorură de antimoniu pentru identificarea prezenţei uleiului volatil din rizomul de calam.

Separat, se supune cromatografierii în strat subţire pe Kieselgel G încă 1 ml soluţie pentanică evaporată în curent de aer fierbinte la 20—50 µl, folosind acelaşi developant. Revelarea se face cu soluţie de

dimetilaminobenzaldehidă, se obţine un spot roşu cu Rx (faţă de soluţia etalon de Sudan III) în domeniul 0,40—0,50 şi Rf în domeniul 0,30—0,40 pentru identificarea prezenţei uleiului volatil din florile de chamomilla.

Întrebuinţări. Preparatele de calam sînt folosite ca amar-aromatice, stomahice şi eupeptice. Medicina indiană o foloseşte ca emetic, laxativ diuretic, în febre intermitente acute, în tratamentul unor boli nervoase şi mintale: delir, isterie, epilepsie, nevroze, insomnie, melancolie şi unele forme de amnezie. E. A. Swinyard (340) a pus în evidenţă o acţiune anticonvulsivantă netă. L. Sohan şi colab. (341) au demonstrat acţiunea sedativă şi analgezică şi o mare toleranţă a tincturii de calam; acţiunea sedativă este sinergică cu pentobarbitalul (342).

Doze: Tinctura se administrează ca atare sau asociată cu alte tincturi (calam, revent, gentiana — aa 10 g — nucă vomică 5 g), în picături ca digestiv: X—XX picături înalte de mese.

Doza uzuală pentru tinctura de calam, 1—2,5 g pe zi.

Tinctura carminativă se administrează în doze de 1—2 g pe zi ca stimulent aromatic al secreţiilor gastrice, carminativ datorită uleiurilor volatile, calmant al colicilor intestinale.

Infuzia 5% se administrează 3—6 linguri pe zi ca sedativ uşor, calmant al colicilor.

Preparate obţinute din capsicum *(Fructus Capsici)*

Din fructele de ardei se prepară tinctura, extractul fluid şi extractul moale (oleorezina). Intră în compoziţia tincturii de ardei compusă. Se folosesc fructele mature uscate de la planta *Capsicum annuum* L, fam. *Solanaceae-Solanineae* sin: *C. fastigiatum* Blume, *C. frutescens* L. Fructele de capsicum conţin 0,1—1% capsaicină (8-metil-N-vanilil-6-nonenamidă). (XLIX).

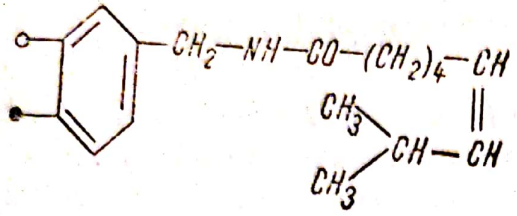
În afară de capsaicină în epicarpul fructului se găsesc substanţe colorate carotinoidice: capsantina (L), capsorubina (LI), zeaxantina, criptoxantina; vitamine: B_2, C, PP, E.

Tinctura de capsic *(Tinctura Capsici)*

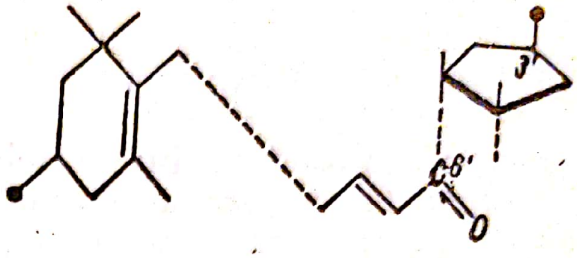
Este oficializată de FR VII, Ceh II, Pol, Hung, Jug II, Helv, ÖAB, Ital, NF, Jap. Se prepară prin macerare cu alcool diluat 70° Jug II; 90° Pol, Ital, NF; 95° Jap sau percolare cu alcool diluat 70° a fructelor de ardei în pulbere groscioară în proporţie de 10% Ital, Helv, FR VII, Ceh II, Jap, Hung, NF, Jug II, Pol sau 20% Helv.

Scanned with OKEN Scanner

Se prezintă sub forma unui lichid limpede, roşu-brun, cu miros caracteristic şi gust arzător. Densitatea este cuprinsă între 0,830 şi 0,910 astfel: 0,830 Jap; 0,835—0,850 Pol; 0,890—0,910 Hung; 0,892—0,900 Jug II; 0,895—0,905 ÖAB; 0,900—0,910 Ceh II.



XLIX
Capsaicina



L
(+)-*Capsantina*

LI
Capsorubina

La evaporare lasă un reziduu cuprins între 1—5% astfel 1—1,9 Pol; 2% Jug; 2,5% Hung; 3% Ceh; 3,5 Helv; 5% ÖAB. Pol prevede şi un reziduu la calcinare (0,05—0,07%). Hung prevede indicele de cloroform (3,5—3,7 ml tinctură dă amestec limpede cu 1 ml cloroform).

Pentru identificare se prevede următoarea reacţie: 0,5 ml tinctură se amestecă cu 5 ml acetonă şi 7 picături acid clorhidric concentrat; se tratează cu 0,1 g vanadat de amoniu şi se evaporă în capsulă de porţelan; apare o coloraţie verde, apoi verde-închis (Hung, Jug II, Ceh II).

Pentru determinarea cantitativă, A. Tice (343) recomandă reacţia de culoare dată de capsaicină cu oxitriclorura de vanadiu ($VOCl_3$). Coloraţia albastră se compară cu o scală de diferite concentraţii în capsaicină. A. Hayden şi L. Jordan (344) arată că standardul de capsaicină variază în culoare, de aceea se recomandă folosirea unei soluţii de sulfat de cupru.

Deoarece acţiunea terapeutică nu este dependentă de reziduu, unele farmacopee prevăd determinarea indicelui de gust (diluţia cea mai mare la care se mai simte gustul arzător) 1 : 1 000 (ÖAB) sau 1 : 2 000

Scanned with OKEN Scanner

(Ceh II, Helv). Diluţia se face cu apă (OAB) sau se face o diluţie 1 : 200 din care se ia 1 ml şi se amestecă cu 1 ml sirop simplu şi 8 ml apă; 5 ml din amestec se menţin 30 de secunde în gură (Ceh II, Helv).

Tinctura de capsic compusă (*Tinctura Capsici compositum*)

Este oficializată în Jug II sub denumirea de *Linimentum Capsici compositum*. Se prepară amestecînd tinctura de capsic 60 p., spirt de săpun 15 p., spirt camforat 15 p., ulei volatil de rosmarin 1 p., ulei volatil de levănţică 1 p. şi soluţie de amoniac 8 p.

Extractul fluid de capsic (*Extractum Capsici fluidum concentratum*)

Denumit şi *Oleorezina Capsici* este oficializat în Helv şi OAB şi se prepară prin epuizarea produsului vegetal fin pulverizat cu circa 2 p. acetonă în percolator. Soluţia extractivă se evaporă pe baia de apă şi se lasă în repaus pînă separă o porţiune solidă. Se decantează partea fluidă şi se filtrează restul prin vată.

Oleorezina de capsic se prezintă ca un lichid vîscos de culoare brun-roşcată, limpede sau aproape limpede în strat subţire, cu miros caracteristic şi gust arzător. Nu este miscibil cu apa, se amestecă în toate proporţiile cu grăsimile, uleiurile grase şi vaselina, parţial cu alcoolul. D=0,92—0,94. Reziduu la evaporare=94—95%.

Pentru evaluarea acţiunii terapeutice OAB prevede proba diluţiei limită la care se mai percepe gustul iute: 0,1 g oleorezină se dizolvă în 10 ml alcool, se diluează la 100 ml cu apa. 1 ml soluţie se diluează cu 75 ml apă de băut. 10 ml din această diluţie trebuie să prezinte gust net iute.

Întrebuinţări. Produsele obţinute din ardei au acţiune rubrefiantă asupra tegumentelor; în doze mici este eupeptic însă irită mucoasele. Este indicat în dureri reumatismale, nevralgii şi degerături. Nu se administrează intern la bolnavii cu afecţiuni gastrice acute sau cronice.

Doze: Intern ca eupeptic şi carminativ în doze de 0,5 g odată; 1,5 g pe zi ca tinctură.

Extern se aplică numai după diluare 50% sau sub forma de tinctură de capsicum compusă.

Oleorezina se administrează extern sub formă de unguent cu 5% oleorezină, în bază formată din 850 p. ulei de parafină şi 100 p. parafină solidă.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate obținute din cardamon *(Semen Cardamomi)*

Din semințele de cardamom se prepară tinctura (Helv V). Intră în compoziția tincturii aromatice în proporție de 2% (ÖAB, Jug II, Helv V) sau 2,5% (Hung) și a tincturii de cardamom compusă.

Se folosesc semințele decorticate ale plantei *Elatteria Cardamomum* With și Maton — fam. *Zingiberceae*-Zingiberoideae Zingibereae (sin: *Amomum Compactum* Roem și Sch.).

Semințele de cardamom conțin 3,5—7% ulei volatil constituit din limonen, sabinen, 5—10% cineol, terpinol, acetat de terpinil, borneol.

Tinctura de cardamom *(Tinctura Cardamomi)*

Este oficializată în Helv V care o prepară prin percolarea cu alcool diluat a semințelor pulverizate (VI) luate în proporție de 20%.

Se prezintă ca un lichid galben, cu miros puternic și gust aromat caracteristic. Cu apa și glicerolul dă soluții tulburi. Pentru identificare se folosește reacția de culoare (verde-deschis murdar), pe care o dă tinctura cu soluția de clorură ferică. La evaporare lasă un reziduu de 1,5%.

Tinctura de cardamom compusă *(Tinctura Cardamomi composita)*

Este oficializată în BP care o prepară prin macerarea cu un amestec de alcool 60^c și glicerol (950 ml : 50 ml) a următoarelor produse vegetale: *semen Cardamomi* 14 p., *fructus Carvi* 14 p., *cortex Cinnamomi* 28 p., și *Coccionela* 7 p.

Este un lichid brun-deschis, cu miros aromat caracteristic. D= 0,925—0,937.

BP prevede determinarea concentrației alcoolice (52—57%) și a glicerolului (4,5—5,5%). Pentru determinarea glicerolului se indică următoarea metodă: 20 ml tinctură se aduce cu apă la 100 ml; 20 ml din această soluție se amestecă cu 100 ml apă și 1 g cărbune decolorant și se fierbe la refrigerent cu reflux timp de 15 minute. Se filtrează și se spală filtrul cu apă pînă la 150 ml. Se adaugă 5 ml soluție de purpuriu de bromcrezol și, după caz, se neutralizează cu acid sulfuric 0,1 N sau hidroxid de sodiu 0,1 N pînă la virajul indicatorului în albastru. Se adaugă 1,4 g periodat de sodiu și se lasă în repaus 15 minute. Se adaugă 3 ml propilenglicol, se agită și după 5 minute se mai adaugă

Scanned with OKEN Scanner

5 picături de indicator și se titrează cu NaOH 0,1 N pînă la viraj albastru.

La 1 ml NaOH 0,1 N corespunde 9,21 mg glicerol. Se va ține seama că densitatea glicerolului este 1,26.

Întrebuințări. Preparatele din cardamom sînt eupeptice, stomahice, stimulente, carminative. Indicate în dispepsie cronică neinflamatoare, în forme atone cu eructații și meteorism.

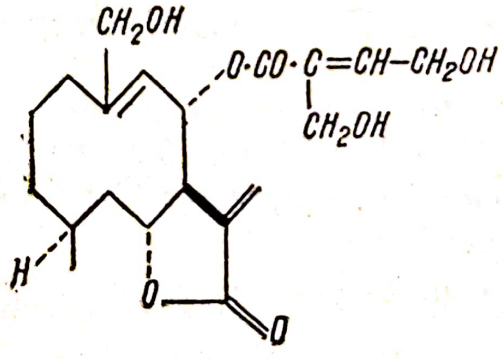
Tinctura de cardamom se folosește și ca aromatizant și corector de gust și miros al preparatelor care conțin bromoform, extract de colocint, sena, viburn, al medicamentelor amare inodore, al substanțelor dulci, al substanțelor cu caracter acid, al substanțelor inodore și insipide (255).

Doze: 2—5 ml intern.

Preparate obținute din carduus *(Herba Cardui benedicti)*

Din iarba de carduus se prepară alcoolatura. Se folosesc sumitățile florale ale plantei *Carduus benedictus* Brunsf. fam. *Compositae — Cinareae — Centaureineae* (sin. *Cnicus benedictus* L).

Iarba de carduus conține două substanțe amare: 0,27% cnicină și benedictină. După M. Suchy, V. Herout și F. Sorm (345) cnicina ar avea formula unei lactone de tip guianolid (LII).



LII

Cnicina

Alcoolatura de carduus *(Alcoholatura Cardui benedicti)*

Este oficializată în Helv V care prepară o alcoolatură corespunzătoare produsului vegetal proaspăt în raportul 1 : 1. Drogul proaspăt recoltat în epoca înfloririi (1 000 g) se mărunțește și se presează; sucul

se păstrează la gheaţă, iar drogul se umectează cu 200 g alcool şi se presează după 24 de ore. Se repetă operaţia cu apă pînă ce lichidele de la presare reunite ajung la 1 000 ml. Se încălzeşte alcoolatul la 65—70° (cu termometrul în tinctură) timp de o oră şi după cîteva zile de menţinere la gheaţă se filtrează.

Este un lichid galben-brun cu miros slab aromat şi cu gust amar.

Se amestecă cu alcoolul pînă la 40 vol % în toate proporţiile, dînd soluţii clare; peste această concentraţie dă cu alcoolul soluţii tulburi care depun un precipitat floconos. La evaporare lasă un reziduu de 3%.

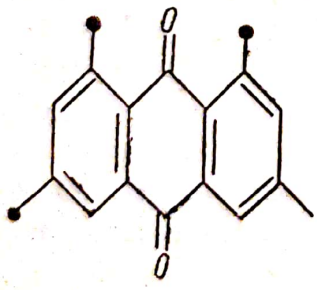
Întrebuinţări. Alcoolatura de carduus are acţiune amărătonică, stomahică şi diuretică, indicată în dispepsii ca eupeptic. Intră în compoziţia vinului de portocale compus (Helv V).

Doze: 2—6 g pe zi.

Preparate obţinute din cascara (Cortex Rhamni purshianae)

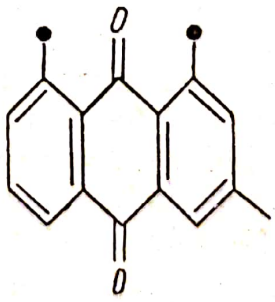
Din *Cascara sagrada* se prepară extractul fluid, moale şi uscat de cascara. Se foloseşte scoarţa ramurilor şi a trunchiului plantei *Rhamnus purshiana* D.C. fam. *Rhamnaceae — Rhamneae.*

Cascara sagrada conţine compuşi antronici, antranolici instabili şi antrachinonici stabili, liberi sau combinaţi sau forma glicozidică; emodina identică cu cascara emodina sau frangula emodina (1, 6, 8 — trioxi-3-metilantrachinonă) (LIII), acid crisofanic sau crisofanol (1,8—dioxi-3-metilantrachinona) (LIV), aloeemodina (1,8-dioxi-3-oximetilantrachinona) (XV); izoemodina (3, 5, 8-trioxi-2-metilantrachinona) (LV); casan-



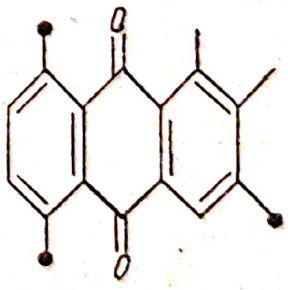
LIII

Emodina



LIV

Acidul crisofanic



LV

Izoemodina

tranol izolat de J. Lee şi L. Berger (840), un complex glicozidic din care s-a separat aloeemodinaantranol şi glucoză; 1, 6, 8-trioxi-3-metil-9-glicozid-oxiantronă izolat de O. Schindler (841).

În tabelul 24 sînt prezentate rezultatele obținute de H. Auterhoff (842) la analiza comparativă a scoarței de cascara și de frangula.

TABELUL 24

	Cascara	*Frangula*
Antrachinone libere	0,03	0,10
Antranoli liberi	0,03	0,13
Antrachinone combinate ca glucozizi	1,22	1,26
Antranoli combinați ca glicozizi	1,00	2,30
Derivați antracenici totali	2,3	3,8
Antranoli % din totalul derivaților antracenici	53	33,2

În afară de derivați antracenici în *Cascara sagrada* se mai găsesc 2% acizi grași; metilhidrocotoina (2, 4, 6-trimetoxibenzofenona); o enzimă amilolitică rezistentă la încălzire umedă la 100° și parțial inactivată după 7 zile de încălzire uscată la 100° (843).

M. C. Gasselin și C. W. Baner (843) au demonstrat prezența acestei enzime și în drogul conservat. Produsul vegetal mai conține și substanțe amare care ar determina unele efecte toxice (844).

Produsul vegetal proaspăt conține o substanță albuminoidică toxică — ramnutoxina — care produce colici; de aceea se folosește numai drogul conservat un an sau supus încălzirii prelungite la 100°.

Extractul fluid de cascara
(Extactum Cascarae sagradae fluidum)

Este oficializat în Ital, Helv V, Franc și Jap care îl prepară în mod diferit. Ital epuizează 1 000 g produs vegetal cu apă fiartă, apoi concentrează extractul obținut la 800 ml, adaugă 200 ml alcool și filtrează. Jap extrage un amestec de alcool: apă (1 : 1). La fel procedează și Franc care însă amestecă produsul vegetal fin pulverizat cu 8% oxid de magneziu pentru a elimina substanțele amare.

Helv V prepară extractul fluid, solubilizînd extractul uscat 20 p. în amestecul de alcool : apă (15 : 65). Acest extract are o conservare limitată (3 luni).

Literatura discută și un „Extract aromatic de cascara", care se prepară prin percolarea unui amestec de 1 000 g coajă de cascara și 120 g oxid de magneziu cu apă fierbinte, pînă la epuizare. Soluția extractivă se concentrează la 750 ml, se dizolvă în ea 40 g extract de liquiritie. După răcire se adaugă 200 g alcool, 2 g zaharină, 0,1 g salicilat de metil, 0,65 g ulei volatil de anason, 0,15 g ulei volatil de coriandru și apă pînă la 1 000 g (845).

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de *Cascara sagrada* se prezintă ca un lichid roşu-brun (Jap) sau brun-verzui (Ital) cu gust amar persistent, acru şi neplăcut. Dă soluţii limpezi cu alcool 20—25° şi cu glicerolul.

Pentru identificare se dau următoarele reacţii:

— 1 ml extract fluid amestecat cu 2 ml apă se tulbură, filtratul precipită la adăugare de soluţie de acid tanic (Ital);

— 1 ml extract diluat la 10 ml apă separă un precipitat galben-brun, 5 ml din lichidul filtrat se tratează cu 1 picătură acid acetic glacial, se produce o tulbureală (Jap);

— 5 ml din filtratul de mai sus, diluat cu 6 ml apă, separă un precipitat galben floconos la adăugarea de 2 picături soluţie fierbinte de clorură mercurică 20% (Jap);

— 1 ml extract amestecat cu 1 ml apă se agită cu 10 ml eter. 5 ml din stratul eteric se agită cu 5 ml apă şi cîteva picături de amoniac; stratul apos se colorează în roşu (Ital, Franc, Helv V).

Extractul moale de cascara
(Extractum Cascarae sagradae spissum)

Este oficializat în Ital sub numele de *Extractum Rhamni purshianae.*

Se prepară prin percolare cu alcool 60c şi se concentrează pînă se obţine un extract moale de culoare roşie-brună, cu gust amar, insolubil în apă, solubil în alcali diluaţi.

Pentru identificare se foloseşte reacţia de coloraţie a oximetilantrachinonelor cu amoniacul — cum s-a arătat la extractul fluid.

Extractul uscat de cascara
(Extractum Rhamni purschianae siccum)

Este oficializat în Helv V şi Nord care-l prepară prin percolare cu alcool 70° (Helv) sau 50% (Nord). Pentru realizarea unei extracţii avansate, Helv recomandă macerarea în percolator timp de 5 zile după care se percolează 2 p. soluţie extractivă, se mai macerează 3 zile şi se colectează încă 2 p. Reziduul se presează, soluţiile extractive reunite se menţin timp de 24 de ore la +5°, se filtrează şi se aduc la sicitate sub presiune redusă la 50°. Nord continuă epuizarea produsului vegetal pînă ce o probă de 5 ml dă la reacţia de identificare o coloraţie sub etalonul de culoare constituit din 4,50 Co şi 3,00 Fe.

Literatura prevede şi un extract uscat preparat prin digerare cu apă fierbinte 3 ore, urmată de percolare cu apă fierbinte pînă ce se

Scanned with OKEN Scanner

colectează 5 p. Soluţia se evaporă şi reziduul se amestecă cu amidon pînă ce la 1 g extract corespunde 3 g produs vegetal (845). BP foloseşte acelaşi procedeu, dar fără adaos de amidon.

Extractul uscat de cascara sagrada este o pulbere brună, friabilă, cu miros caracteristic şi gust amar. Soluţia 1 : 2 în apă este aproape clară şi se clarifică prin adaosul a 10 picături alcool. Umiditate 3%.

Pentru identificare se foloseşte reacţia Bornträger descrisă la extractul fluid.

Întrebuinţări. Preparatele de *Cascara sagrada* au acţiune stomahică, laxativă sau purgativă, dependent de doza administrată. Această acţiune se datoreşte complexului de substanţe antrachinonice constituit din aloeemodină, emodină şi acid crisofanic, care îşi potenţează acţiunea.

A. Liddel, E. King şi H. Beal (846) au arătat că acţiunea a 25 mg din amestecul acestor componente este mult mai ridicată decît cea obţinută cu 25 mg din fiecare parte. Ca şi la alte produse vegetale antracenice, acţiunea se manifestă în intestinul gros şi de obicei nu este însoţită de dureri sau alte tulburări. Unii autori preferă extractele lipsite de substanţa amară (844) deşi acestea au şi o acţiune mai scăzută (847).

Preparatele de cascara sînt preferate altor produse oximetilantrachinonice, deoarece au un efect mai blînd. Ca şi la frangula efectul laxativ se manifestă după cîteva ore. Datorită trecerii parţiale în secreţia lactată nu se recomandă la mamele care alăptează.

Doze: extractul fluid şi extractul aromatic de cascara se administrează în doze de 2 ml (putînd ajunge dependent de sensibilitatea pacientului la 12 ml).

Extractul moale corespunde la aproximativ 4 p. produs vegetal. Se administrează în doze de 0,5—1 g.

Extractul uscat corespunde la aproximativ 5 p. produs vegetal şi se administrează în doze de 0,4—0,8 g.

Preparate obţinute din catehu *(Catechu)*

Din catehu se prepară tinctura de catehu. Se foloseşte extractul apos adus la sicitate din lemnul arborelui *Acacia catechu Willd.* fam. *Leguminosae-Mimosoideae.*

Catehu conţine 30—50% taninuri catehice şi 2—10% 1-catehină şi 1-epicatehină, 20—30% substanţe mucilaginoase, 2—3% săruri minerale.

Tinctura de catehu *(Tinctura Catechu)*

Este oficializată în Helv V care o prepară din 20% produs vegetal prin dublă macerare cu alcool 70°.

Scanned with OKEN Scanner

Este un lichid brun-închis, cu gust astringent şi dulceag amărui. Se amestecă în orice proporţie cu apa, alcoolul diluat şi glicerolul. La evaporare lasă 13,5% reziduu.

Pentru identificare serveşte reacţia cu clorură ferică (culoare verde-brun intens, murdar) care la adăugarea de hidroxid de potasiu devine roşu.

Întrebuinţări. Astringent, datorită taninurilor ce le conţine. Tinctura este folosită în apa de gură extern şi în poţiuni contra diareelor cronice, în doze de 2—3 g pe zi.

Preparate obţinute din camomila *(Flores Chamomillae)*

Din camomila se prepară tinctura şi extractul fluid; intră în compoziţia tincturii carminative în concentraţie de 2% (DAB/D). Se foloseşte inflorescenţa plantei *Matricaria chamomilla* L. fam. *Compositae — Anthemideae — Crysantemineae.*

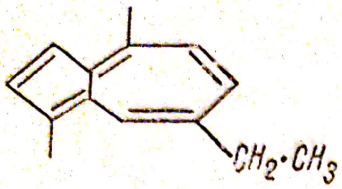
Inflorescenţele de camomila conţin un ulei volatil aflat în proporţie variabilă cu o medie de aproximativ 0,3% colorat în albastru datorită prezenţei azulenelor între care camazulenul (LVI) care se găseşte în proporţie de 1—15% în uleiul volatil cu o medie de 6% (369). E. Ruhemann (370) şi I. Koch (371) au demonstrat că camazulenul nu există ca atare în produsul vegetal, dar se formează din produşii sesquiterpenici prin acţiune enzimatică. După A. Pfan şi P. Plattner (372) camazulenul este 1,4-dimetil-8-izopropilazulen, iar după E. Stahl (373) este 1,4-dimetil-7-etilazulen. E. Stahl arată că în natură există substanţe procamazulenogene, care prin degradare produc un acid camazulencarbonic: acid α-[1,4-dimetil-azulil-(7)] propionic, din care prin distilare cu vapori de apă se separă anhidrida carbonică cu formarea camazulenului (LVI).

V. Heroult, Z. Cekan şi F. Sorm (374) au izolat o substanţă cristalizată producătoare de azulen denumită matricina [1-oxi-6-acetoxi-guaia-2,4(10)-dien-8,12 olide] (LVII) şi un nou compus matricarina (LVIII).

În uleiul eteric se mai găsesc: 10% sesquiterpene monociclice numite A, B şi C; 20% alcooli sesquiterpenici între care bisabololul (bisabolul) (LIX) derivat de la sesquiterpena A.

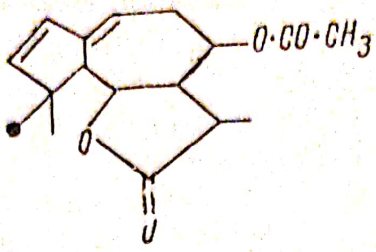
Alte componente ale florilor de camomila sînt apigenina (5, 7, 4-trioxiflavona) (LX) liberă şi sub formă glicozidică, quercimeritrina (quercetina-7-glucosid), umbeliferona (7-oxicumarina) (LXI) şi metilumbeliferona (7-metoxicumarina).

O fracţiune izolată de Neuwald (375) denumită camillina conţine aceste două cumarine.



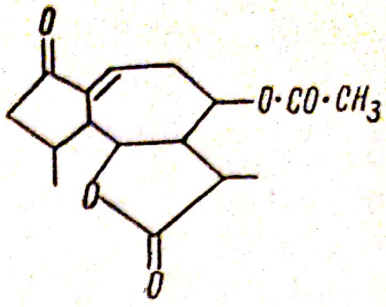
LVI

Chamazulenul



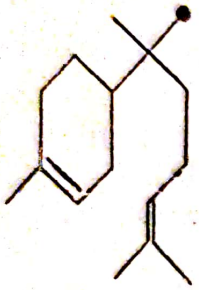
LVII

Matricina



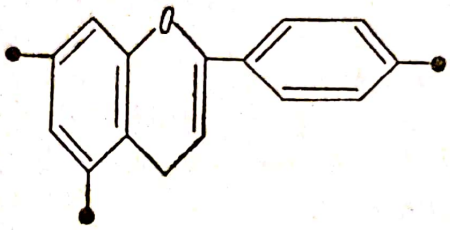
LVIII

Matricarina



LIX

(>)=*Bisabolul*



LX

Apigenina

LXI

Umbeliferona

În afară de uleiul volatil şi flavone, florile de camomila conţin rezine şi un mucilagiu care a fost studiat de H. Janecke şi W. Kehr (376). Autorii au separat cu apă la 55° şi au precipitat mucilagiul, aducînd concentraţia soluţiei extractive la 75° (v/v) cu alcool. Acest mucilagiu este constituit din anhidrida acidului galacturonic legată de galactoză, glucoză, arabinoză, xiloză, ramnoză.

Extractivul florilor de camomila realizat prin turboextracţie este cuprins între 27,3—28,9 (337).

Tinctura de camomila (*Tinctura Chamomillae*)

Este oficializată în Hung, OAB, Ceh II şi Jug II care o prepară din flori pulverizate groscior luate în proporţie de 20% prin macerare cu alcool 70°.

Este un lichid de culoare galben-brună cu miros de flori de camomila şi gust slab amar. D=0,895—0,910. La evaporare lasă un reziduu de 3% Hung, Ceh II; 4% OAB; pînă la 3,5—5 Jug II. Concentraţia alcoolică este cuprinsă între 63—68% Hung; 65% OAB.

Pentru aprecierea calităţii produsului, OAB prevede diluţia limită la care se mai percepe mirosul (1 : 600).

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de camomila (*Extractum Chamomillae fluidum*)

Este oficializat în FR, DAB/D, ÖAB, Helv şi Ceh II. Se prepară după normele generale prin percolare cu un amestec de 250 g alcool; 237,5 g apă şi 12,5 g soluţie diluată de amoniac, a florilor de camomila luate în proporţie de 10%. Extractul obţinut se aduce la pH 7,2—7,6 dacă este necesar, cu amoniac diluat sau acid sulfuric diluat pentru a se crea un mediu favorabil stabilităţii proazulenelor (FR). Acelaşi mod de lucru este prevăzut şi de alte farmacopee (DAB/D, Helv). Ceh II prevede o macerare timp de 12 ore cu alcool 45° nealcalinizat. Se separă 85 p. după 48 de ore şi se percolează cu alcool 45° alcalinizat cu 100 ml soluţie diluată de amoniac. Se amestecă maceratul cu percolatul, se neutralizează cu acid lactic, se aduce la 1 000 ml cu alcool 45° şi se filtrează după 48 de ore.

Extractul de camomila se prezintă ca un lichid limpede brun-roşiatic pînă la brun-verzui, cu miros caracteristic şi gust amar. Densitatea variază după farmacopee de la 0,900—1,050 astfel: 0,900—0,925 DAB/D; 0,950—1,050 Ceh II; 1,000—1,020 ÖAB. La evaporare lasă un reziduu cuprins între 15% Helv, Ceh II şi 20% FR, ÖAB.

La prepararea extractului fluid de camomila se urmăreşte atît realizarea unui randament maxim la extragerea uleiului volatil, cît şi protejarea componentei active a uleiului volatil, respectiv a proazulenelor. Deoarece proazulenele sînt influenţate de pH-ul mediului fiind mai stabile în mediu uşor alcalin, s-a recurs pentru extracţie la alcalinizarea alcoolului. Studiile efectuate de K. Münzel şi K. Haber (378) au demonstrat că lucrîndu-se cu alcool 55° în prezenţa amoniacului se obţin cele mai bune randamente de extracţie. Alţi autori (371, 382, 383) au arătat că în afară de stabilitatea mărită a proazulenului, prezenţa amoniacului favorizează extracţia uleiului volatil. F. Gstirner şi B. Berniker (384) şi K. Münzel şi colab. (378) deşi nu constată în toate cazurile acest efect consideră că prezenţa amoniacului la extracţie duce probabil la formarea unor săruri de amoniu cu componentele acide din drog care au proprietăţi de emulsionare, peptizare sau solubilizare şi favorizează miscibilitatea extractului cu apa (378). De altă parte infuzia de camomila deşi nu conţine proazulene, deoarece uleiul volatil s-a pierdut parţial prin volatilizare, iar restul s-a adsorbit pe drog şi a fost îndepărtat împreună cu aceasta (385), prezintă totuşi activitate terapeutică.

Aceste observaţii au îndreptat cercetările înspre realizarea unui extract total care să reprezinte produsul vegetal mai bine (386). Autorii farmacopeei române au considerat mai importantă realizarea unui extract bogat în flavone şi în care acestea să se menţină pe cît posibil nemodificate (377). La prepararea acestui extract fluid se evită mediul alcalin care degradează flavonele şi se foloseşte un alcool mai concentrat

Scanned with OKEN Scanner

care asigură extracţia acestora. Procedeul propus constă aşadar dintr-o macerare prelungită (6 zile) urmată de o percolare fracţionată separîndu-se o primă porţiune de 80 p., iar restul percolatelor se concentrează în porţiuni mici sub presiune redusă la 50°, extractele sînt reunite, aduse la sec şi dizolvate în primul percolat. Concentrarea în porţiuni mici scurtează durata de încălzire. Îmbogăţirea cu azulene a acestui extract se poate face prin adăugarea unei cantităţi de ulei volatil de camomila.

Pentru identificare FR prevede agitarea extractului (0,5 ml) cu 5 ml eter de petrol, separarea stratului eteric şi tratarea cu acid clorhidric (2 ml) cînd apare o coloraţie verde.

Pentru identificare se poate folosi şi următoarea reacţie: extractul se agită cu eter de petrol, reziduul eteric se ia cu 1 ml alcool 95°, se adaugă cîteva cristale de rezorcinol şi se suprapune peste acid sulfuric. La zona de separare apare un inel albastru.

B. Schmitz (387) prevede următoarea reacţie de identificare: 0,25 g extract fluid, 0,10 g acid ascorbic, 0,50 g sulfat de sodiu, se agită cu eter lipsit de peroxizi, se evaporă eterul şi reziduul se tratează cu 5 ml reactiv dimetilaminobenzaldehidă; apare o coloraţie albastră. Această reacţie poate da indicaţii cantitative (388).

DAB/D prevede separarea cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G a componentei volatile şi identificarea cu p-dimetilaminobenzaldehidă. Se aplică un amestec de părţi egale extract fluid şi n-pentan pe placa de cromatografie şi se developează cu amestec de benzen: acetat de etil (95 : 5). După revelare placa se încălzeşte 15 minute la 120°, cînd apare un spot roşu cu Rf în domeniul 0,30—0,40 şi Rx (faţă de martorul de Sudan III) în domeniul 0,40—0,50.

FR şi ÖAB prevăd o diluţie limită la care se mai percepe mirosul de camomila (1 : 1 500), în plus ÖAB şi Helv includ şi o reacţie de puritate care prevede ca diluţia în apă 1 : 5 să nu fie alcalină la turnesol.

Dozarea uleiului volatil se efectuează prin extragerea acestuia cu n-pentan (după ce a fost separat din extract prin distilare) şi cîntărirea reziduului pentanic. Se ia în lucru 10 g extract, se diluează cu 300 ml apă şi se distilează 200 ml. Se dizolvă în distilat 65 g clorură de sodiu şi soluţia se extrage de trei ori cu cîte 30 ml n-pentan. Soluţiile pentanice trecute prin sulfat de sodiu uscat se distilează pe baie de apă şi reziduul (ulei de culoare albastră) se menţine 3 ore în exicator sub presiune redusă şi se cîntăreşte (FR).

Celelalte framacopee procedează în mod asemănător cu unele diferenţe: astfel ÖAB şi Helv precizează ca uscarea reziduului să nu se facă în exicator sub presiune redusă, deoarece ar putea surveni pierderi, Helv recomandă ca evaporarea pentanului să se facă la 45°.

Scanned with OKEN Scanner

Toate farmacopeele prevăd că extractul fluid de camomila trebuie să conţină cel puţin 0,3% ulei volatil.

B. Schmitz (378) arată că distilatul trebuie să fie cel puţin dublu, respectiv ca extractul să fie diluat cu 500 ml apă şi să se colecteze 400 ml pentru a se antrena întreaga cantitate de ulei volatil.

Un studiu comparativ al metodelor de dozare a uleiului volatil a fost făcut de W. A. Löwe (389).

Extractul uscat de camomila *(Extractum Chamomillae siccum)*

Instabilitatea componentelor active; ulei volatil, proazulene, flavone în mediu lichid, a determinat studierea posibilităţilor de realizare a unui extract uscat de camomila. S. Pop (390) recomandă prepararea unui extract uscat prin liofilizare. O propunere asemănătoare o fac J. Debelmas şi A. Herisset (391) care consideră necesară conservarea produsului vegetal prin răcire în pungi de celofan.

F. M. David, L. David şi A. David (386) recomandă un procedeu de preparare a extractului uscat în trei faze. Mai întîi se macerează drogul cu de 3 ori cantitatea de eter de petrol (56°), după care se percolează cu de 4 ori cantitatea de alcool 30° şi în sfîrşit se fierbe cu cantitatea dublă de apă. Soluţiile se evaporă separat sub presiune redusă, se amestecă reziduurile şi se aduce cu lactoză la 50% din greutatea produsului vegetal. Acest extract conţine 9% substanţe extrase cu eter de petrol, 20,4% substanţe extrase cu alcool, 45,2% substanţe extrase cu apă şi 25,4% lactoză.

Infuzia de camomila *(Infusum Chamomillae)*

Nu este oficializată în farmacopee, dar la monografia *Solutiones extractivae aquosae* se prevede concentraţia de 3% flori de muşeţel pentru prepararea soluţiei extractive, arătîndu-se în acelaşi timp că pentru prepararea soluţiilor extractive din produsele vegetale care conţin eteroleuri se foloseşte infuzarea.

Prepararea prin decoctie conduce la pierderi în eteroleu, respectiv azulene. Z. Blažek şi J. Hubik (108) arată că prin fierbere prelungită survin pierderi în azulene în timp ce E. Wegner (385) consideră că prin fierbere prelungită (la reflux) proazulenele trec în azulene. El arată că 30% din proazulene rămîn adsorbite pe reziduul produsului vegetal.

K. Koch (371) nu a găsit nici o diferenţă între decoct şi infuzie în ce priveşte conţinutul în azulene care de altfel este foarte mic (0,2—0,6 mg%).

Scanned with OKEN Scanner

Z. Blažek şi M. Kučera (709) recomandă folosirea produsului vegetal recent recoltat şi uscat la umbră şi infuzarea timp de 15 minute (708) cînd randamentul de extracţie al azulenelor este de 61% faţă de cantitatea aflată în produsul vegetal.

Important este ca produsul vegetal să fie recent recoltat deoarece o conservare de 1 an duce la pierderi în azulene de 90% (710).

Aceste considerente demonstrează raţiunea preparării soluţiilor extractive apoase de camomila sub formă de infuzii.

Întrebuinţări. Preparatele de camomila au acţiune antiflogistică, antialergică şi favorizantă a reparării ţesuturilor datorită prezenţei proazulenelor şi a azulenelor.

W. Brül (392) a experimentat clinic acţiunea antiflogistică a azulenelor (soluţie 0,2% — XX picături pe doză), asupra mucoasei gastrice inflamate observînd regresarea alterărilor morfologice şi normalizarea secretării de acid clorhidric.

Acţiunea antiflogistică reparatoare are loc prin următorul mecanism: sub influenţa azulenelor, din ţesuturi se eliberează histamină care stimulează aparatul reticuloendotelial (393). Această acţiune este controversată sau chiar infirmată de alţi autori (394).

În afară de această acţiune preparatele de camomila au şi o acţiune spasmolitică datorită derivaţilor cumarinici şi flavonici (395, 396, 397), precum şi o acţiune antinevralgică uşor sedativă (398).

Substanţele mucilaginoase aflate în camomila ar acţiona asupra intestinului, întîrziind absorbţia şi prelungind acţiunea asupra mucoasei intestinale, a medicamentelor ingerate în acelaşi timp (399).

Preparatele de camomila se administrează în doze mici ca amar-aromatic, stomahic şi antispasmodic, sînt utile în inflamaţii gastrice, în stări dispeptice, în meteorism de origine spastică.

Doze: Tinctura: 0,5—2 g pe doză; 2,5—6,0 g pe zi intern.

Pentru comprese sau gargare se foloseşte soluţia preparată din 3 g tinctură în 100 ml apă:

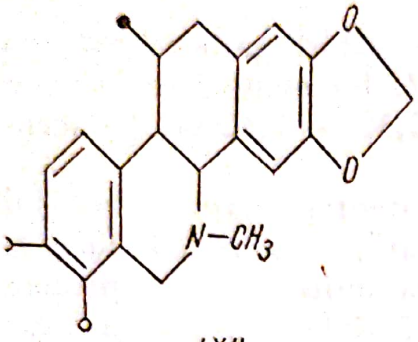
Extractul fuid: 1,5 g
Extractul uscat: 0,15—0,80 g
Infuzie 3%: 30—60 g.

Preparate obţinute din Chelidonium *(Herba Chelidonii)*

Din iarba de chelidonium se prepară tinctura. Se folosesc părţile aeriene ale plantei *Chelidonium majus* L. fam. *Papaveraceae — Papaveroidee — Chelidoneae.*

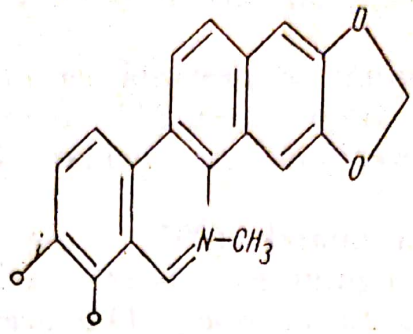
Iarba de chelidonium conţine 0,48—1,04% alcaloizi: α-homochelidonina (LXII), cheleritina (LXIII), chelidonina (LXIV), oxichelidonina

(LXV), metoxichelidonina (LXVI), sanguinarina (LXVII), din grupa naftofenantridinei; alocriptopina (LXVIII) și protopina (LXIX), din grupa protopinei și coptisina (LXX) din grupa protoberberinei.



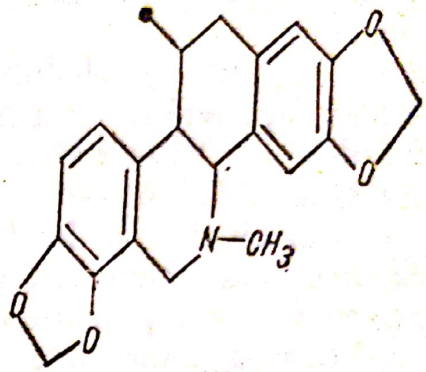
LXII

Homochelidonina



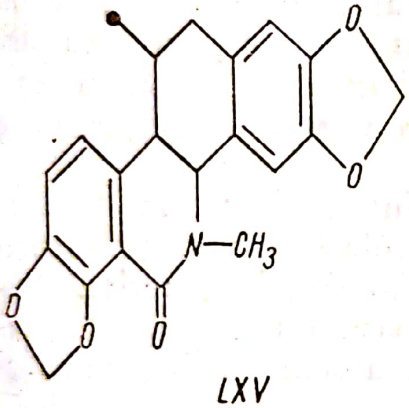
LXIII

Chelerítrina



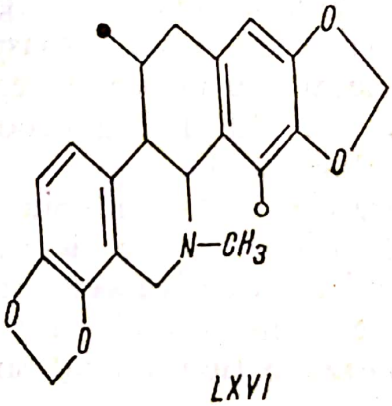
LXIV

Chelidonina



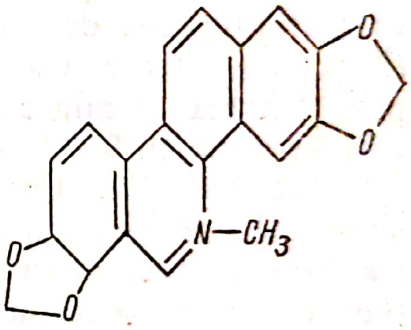
LXV

Oxichelidonina



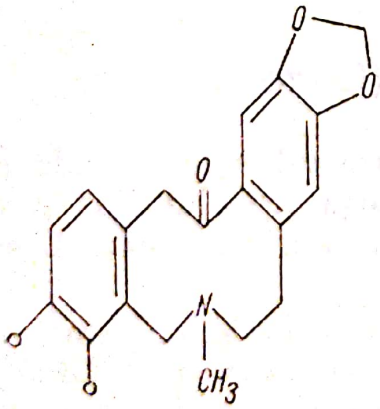
LXVI

Metoxichelidonina



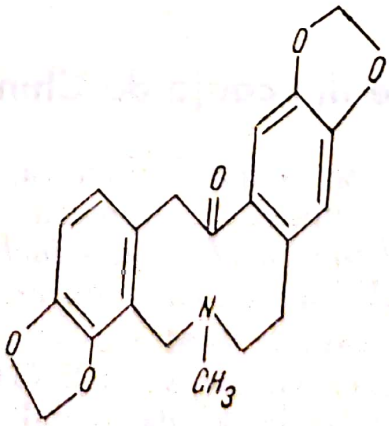
LXVII

Sanguinarina



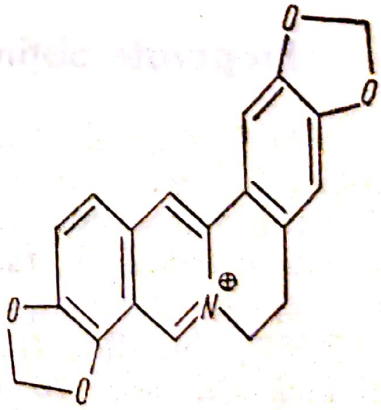
LXVIII

Alocriptopina



LXIX

Protopina



LXX

Coptisina

Tinctura de chelidonium *(Tinctura Chelidonii)*

Este oficializată în Pol III care o prepară prin percolarea cu alcool 70° a produsului vegetal mărunțit (sita II) luat în proporție de 10%.

Tinctura de chelidonium se prezintă ca un lichid galben-brun, cu miros caracteristic și gust amar. D=0,933—0,937. La evaporare lasă un reziduu de 2,3—2,5%. Reziduul la calcinare 0,30 —0,40%. Concentrația alcoolică 66—69%.

K-Debicka și F. Kaczmarek (257) atrag atenția asupra faptului că structura chimică a drogului este foarte variată, ceea ce conduce la produse necorespunzătoare farmacopeei. Din acest motiv autorii propun modificarea unor date în Pol III (D=0,899—0,909; reziduu la evaporare=1,84—3,31; reziduu la calcinare 0,20—0,57%) și introducerea metodei de determinare a alcaloizilor elaborată de Kwasniewski (265).

Literatura discută o tinctură homeopatică preparată din 5 p. suc proaspăt obținut prin presarea produsului vegetal și 6 p. alcool și un extract preparat de asemenea din sucul proaspăt defecat prin încălzire (80°), concentrare și amestecare cu un volum egal de alcool. Soluția limpede filtrată se aduce la sec. Din 100 g produs vegetal se obțin 40 g extract uscat cu 0,4% alcaloizi (101).

Întrebuințări, Preparatele de chelidoniu sînt indicate în terapia unor boli de ficat și ale căilor biliare, icter, colecistopatii, în ciroza hepatică incipientă, în stări consecutive colecistectomiei, în enterită. Acțiunea acestor preparate este în primul rînd spasmolitică, mărește secreția biliară și își însumează acțiunea cînd sînt asociate colagogelor și colereticelor (346).

Doze: tinctura 1,5 g odată, 4,5 g pe zi.

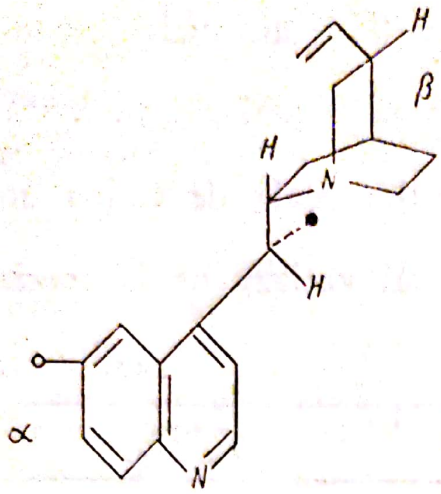
Extractul uscat: 0,07—0,30 g pe zi.

Preparate obținute din coaja de China *(Cortex chinae)*

Din coaja de China se prepară tinctura, extractul fluid, moale și uscat, infuzia și decoctul, vinul. Se folosește scoarța trunchiurilor și a ramurilor arborilor *Cinchona succirubra, Cinchona calisaya Wedd, Cinchona officinalis* L, fam *Rubiaceae, Cinchoneae.*

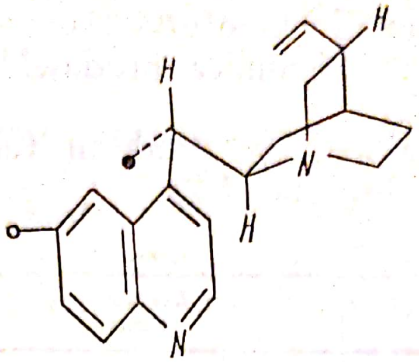
Coaja de China conține: 2—10% alcaloizi chinolinici: chinina (LXXI), chinidina (LXXII), cinconina (LXXIII), cinconidina (LXXIV) și încă alți peste 20 alcaloizi legați de acidul chinic (hexahidrotetraoxibenzoic) (LXXV) și acidul chinotanic (un tanin catehic). Mai conține acid cincholic (LXXVI), precum și acid chinovic (LXXVII) (un diacid al α-amirinei) liber sau legat sub formă glicozidică; chinovozidul, res-

Scanned with OKEN Scanner



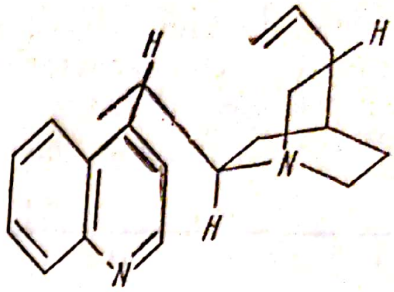
LXXI

Chinina



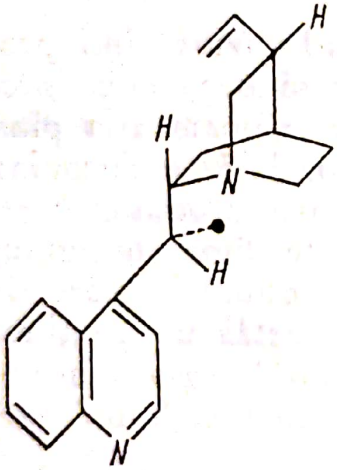
LXXII

Chinidina



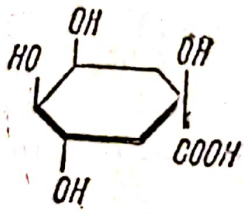
LXXIII

Cinconina



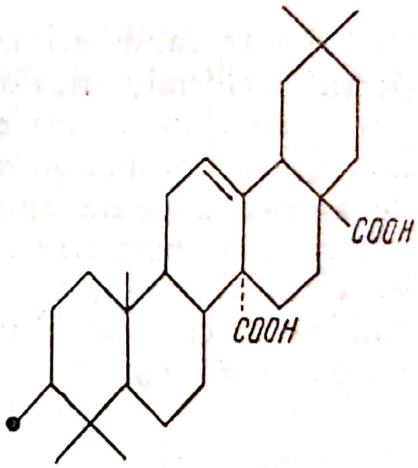
LXXIV

Cinconidina



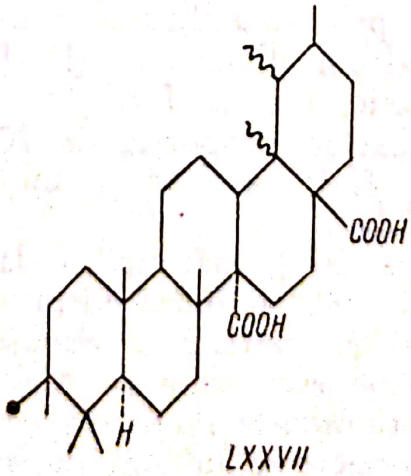
LXXV

Acidul chinic



LXXVI

Acidul cincholic



LXXVII

Acidul chinovic

Scanned with OKEN Scanner

pectiv glicozidul B. Alcaloizii au o structură complexă; un nucleu chinolinic (α) şi un nucleu chinuclidinic (β)

În afară de aceste substanţe, în coaja de China se mai găseşte 5,5% tanin, roşu de China (acid chinofulvic) derivat din taninul catehic şi urme de ulei volatil care comunică produselor din coaja de China un miros plăcut caracteristic.

Raportul între alcaloizii din produsul vegetal variază de la specie la specie, precum reiese din tabelul 25.

TABELUL 25

	Cinchona calisaya	*Cinchona Ledgeriana*
Chinina	3,61	7,92
Cinconidina	0,75	0,10
Chinidina	0,16	0,08
Cinconina	0,34	0,08

Aceste raporturi nu sînt însă respectate, existînd cazuri cînd proporţiile celorlalţi alcaloizi ajung să egaleze sau chiar să depăşească proporţia de chinină, astfel: chinidina obişnuit sub 1% se poate afla pînă la 4%, cinconidina obişnuit sub 0,5% se poate afla pînă la 5%, cinconina de asemenea poate ajunge la 4%. Din acest motiv atît produsul vegetal, cît şi preparatele din coaja de China sînt apreciate după conţinutul în alcaloizi totali, exprimarea făcîndu-se în cantităţi echimoleculare de chinină şi cinconină. FR prevede pentru produsul vegetal un conţinut minim de 6,5%.

Tinctura de China *(Tinctura chinae)*

Este oficializată în FR, Ceh, Pol, Jug II, DAB/D, Helv, Ned, Ital, Franc care o prepară fie prin solubilizarea extractului de China în proporţie de 5—5,2% în alcool diluat 70° (DAB/D) sau 30° (Helv) cu adaos de acid (1,5% acid formic DAB/D) sau fără acid, fie prin percolarea coajei de China în proporţie de 20% cu alcool diluat 70° (Jug II, Pol, Ceh, Ned, Ital) sau 60° (Franc) cu acidulare (1% acid formic FR) sau fără acidulare.

Pentru grăbirea extracţiei şi mărirea randamentelor s-a propus extracţia cu alcool acidulat sub acţiunea ultrasunetelor (347, 348). Durata maximă a extracţiei nu trebuie să depăşească 20—25 de minute pentru a se evita descompunerea chininei. Maceratul supus ultrasunetelor se percolează apoi obţinîndu-se randamente cu 50% mai mari. Tincturile prelucrate cu ultrasunete se tulbură după cîteva săptămîni. Acest procedeu nu a fost introdus în farmacopee.

Scanned with OKEN Scanner

Folosind metoda vibroextracţiei în modul propus de autorii acestei metode (42,78), precum şi vibroextracţia repetată. I. Andrei (349) arată că la prepararea tincturii de China se obţin randamente mai scăzute decît prin percolare (83%), dar că folosind o tehnică uşor modificată, randamentele egalează şi chiar depăşesc pe cele obţinute prin percolare.

Este necesară o umectare prealabilă de 10 minute urmată de o vibroextracţie de 30 de minute care se repetă după o pauză de o oră. Solventul recomandat este alcoolul 70° cu adaos de acid formic 1% (105,5%); polisorbat 80 în proporţie de 2% (101,1%); clorură de benzalkoniu 2% (99,6%); acizi biliari 2% (98,7%) sau laurilsulfat de sodiu 2% (93%) (64).

În paranteze s-au trecut randamentele obţinute faţă de extracţia prin percolare cu alcool 70° şi acid formic 1%.

Extracţia poate fi îmbunătăţită prin utilizarea unui disc vibrator cu diametrul mai mare şi cu mai multe perforaţii.

La prelucrarea tincturii de China, FR foloseşte percolarea cu alcool diluat acidulat, pentru a mări solubilitatea alcaloizilor şi a se putea realiza o tinctură cu minimum 1% alcaloizi.

Astfel, în prezenţa acidului formic randamentele în alcaloizi cresc cu 0,8—4% faţă de acelea obţinute în prezenţa acidului clorhidric. Cantitatea de acid adăugată trebuie să fie însă satisfăcătoare pentru a realiza un pH de 1,5—2,5 cînd tanaţii de alcaloizi se dizolvă şi alcaloizii trec în săruri solubile. Această cantitate este dependentă de compoziţia produsului vegetal (acid chinic şi chinovic legaţi sub formă de săruri, de conţinutul în taninuri libere, ca şi de alcaloizii legaţi de taninuri) (87, 350).

La extracţia cu alcool diluat acidulat cu acid clorhidric, randamentele sînt mulţumitoare însă tincturile la conservare sedimentează abundent şi procentul de alcaloizi din tinctură scade în timp de 1 an cu mai mult de 50%.

Scăderea conţinutului în alcaloizi se datoreşte trecerii chininei şi chinidinei, prin pierderea grupei metil în bazele corespunzătoare de cupreină. Sedimentarea are loc ca urmare a oxidării taninurilor în compuşi insolubili; fenomenul nu are loc în prezenţa acidului formic (351).

S. Bari (352) pentru a evita această oxidare propunea ca după preparare, tinctura să se neutralizeze parţial.

H. Wojahn (353) arată că datorită disocierii incomplete a acidului formic în alcool 70°, randamentele obţinute sînt cu 30% mai scăzute faţă de randamentele realizate cu alcool 42°. Verificînd pH-ul ambilor solvenţi se constată că la alcoolul 42° cu 1% acid formic pH-ul este în jur de 1,5 pe cînd la alcoolul 70° cu 1% acid formic pH-ul este de aproximativ 2,7 (354).

Scanned with OKEN Scanner

Diferențele de randament nu pot fi puse pe seama concentrației alcoolice sau a vîscozității crescute a alcoolului 42°, deoarece rezultatele obținute la extracție cu alcool 42° și 70° neacidulat arată o diferență de numai 7% (53).

Evitarea producerii de sedimente în preparatele de China prezintă și altă importanță, deoarece în aceste sedimente se află adsorbiți pînă la 13% alcaloizi (355).

În tincturile acidulate cu acid formic, chiar dacă apar precipitate, acestea sînt lipsite de alcaloizi. Aceleași rezultate se obțin și la adăugarea de 7,5% glicerol (356).

Pentru a se obține tincturi mai stabile s-a propus îndepărtarea taninurilor din produsul vegetal prin tratare cu hidroxid de calciu cînd taninurile au dat cu ionii de calciu combinații greu solubile. Produsul vegetal extras apoi cu alcool 70° dă o soluție extractivă care nu mai dă reacția taninurilor, conține un procent ridicat de alcaloizi și nu sedimentează la conservare.

În același scop s-a propus și extracția taninurilor din produsul vegetal prin macerare sau percolare cu acetonă pînă cînd soluția nu mai precipită cu gelatina. Produsul vegetal se usucă apoi și se percolează cu alcool 70° la care s-a adăugat 7,5% glicerol (357).

Cum însă taninurile au valoarea lor terapeutică, aceste încercări de stabilizare a tincturii de China nu au fost adoptate de farmacopee.

Tinctura de China este un lichid limpede, brun-roșiatic, cu miros caracteristic, cu gust foarte amar și astringent, cu reacție acidă.

Densitatea este cuprinsă între 0,905—0,922 astfel: Ceh 0,905—0,915; Ned 0,907—0,922; Pol 0,912—0,922. Tinctura preparată din extract are densitatea mai mică (0,896—0,912 DAB/D).

Deși prevăd determinarea cantitativă a alcaloizilor, unele farmacopee înscriu limite și pentru reziduul la evaporare: 4% Ceh; 4,5—6% Franc; 5% FR, Ned; 5—8% Pol, în plus Pol prevede și reziduu la calcinare (0,08—0,16%).

Concentrația alcoolică variază după farmacopee: FR (53% g/g= 61°); Jug II (63—69°); Pol (64—69°); Ceh (55% g/g=63°).
Pentru identificare se folosesc următoarele reacții:

— 0,4 ml tinctură se diluează cu apă (5 ml); 1 ml din această soluție dă cu 2 picături reactiv Mayer un precipitat floconos (Helv, Ital, Ceh, Franc);

— 1 ml din diluția 0,4 ml tinctură la 5 ml apă dă cu o picătură de soluție de clorură ferică, o coloratie verde-închis (Helv, Ital);

— 3 ml diluție 0,4 ml tinctură la 5 ml apă se amestecă cu 12 ml apă și 2 ml soluție amoniac diluată, apare o coloratie galbenă-roșiatică care după 15 minute devine roșie-brună în strat de 5 ml (Helv);

Scanned with OKEN Scanner

— Soluția neutră de la dozarea alcaloizilor se tratează cu 0,20 g tartrat de sodiu și potasiu și se evaporă pe baia de apă la 5 ml. Precipitatul cristalin se culege, se spală cu apă și se dizolvă în 10 ml apă acidulată cu o picătură de acid sulfuric diluat. 0,5 ml din această soluție se tratează cu 3 picături apă de brom și 6 picături amoniac; apare o coloratie verde (Ned, Ceh);

— 5 ml tinctură se tratează cu 1 ml hidroxid de sodiu 10% și se extrage cu amestec de eter: cloroform (5 : 2). Reziduul obținut prin evaporarea solventului organic se dizolvă în alcool (3 ml), se adaugă 0,1 g cloramină, 2 ml acid clorhidric diluat, se agită și după 1 minut se alcalinizează cu amoniac diluat 2,5% adăugat cu picătura; apare o coloratie verde (FR);

— se extrag alcaloizii din 3 ml tinctură cu cloroform; cloroformul se evaporă și reziduul se dizolvă într-un ml alcool și se tratează cu 3 picături apă de brom și cîteva picături de ferocianură de potasiu. După 1 minut se adaugă 6 picături amoniac diluat; apare o coloratie roșie (Jug II);

— DAB/D prevede identificarea chininei cu tetraiodobismutat de potasiu, după separarea cromatografică în strat subțire pe Kieselgel G. Ca developant servește amestecul de benzol: metanol (80 : 20). Placa uscată la 20° se pulverizează cu soluție 0,1 N de acid sulfuric și se examinează în U.V., apoi se pulverizează cu reactivul Dragendorf. În U.V. se observă spoturi fluorescente albastre, iar la lumina zilei spoturile sînt brun-portocalii. Rf-ul spotului se află în domeniul 0,25—0,50 și este identic cu cel al etalonului de chinină-bază (solubilizată în metanol).

În ce privește conținutul în alcaloizi farmacopeele prevăd concentrații care variază de la simplu la dublu: 0,70% Jug II; 0,74% Ceh; 0,80% DAB/D, Pol; 1% FR, Ital, Helv; 1,4% Ned. Franc nu prevede dozarea alcaloizilor. FR evaporă 20 ml tinctură pînă ce rămîn 5 g. După răcire reziduul se aduce în soluție cu 100 g dintr-un amestec de eter: cloroform (65 g:35 g) și 3 ml hidroxid de sodiu 30% și se agită 15 minute. Se adaugă 2 g pulbere de tragacanta și soluția limpede se filtrează prin vată. 80 ml (16 g tinctură) din filtrat se evaporă, reziduul se dizolvă în 10 ml alcool neutralizat; se adaugă 10 ml apă și se titrează cu acid clorhidric 0,1 N (la microbiuretă pînă la coloratie roz, la indicator roșu de metil). Se adaugă 50 ml apă fiartă și răcită și se continuă titrarea pînă la roz. Acest mod de lucru este necesar, deoarece concentrația în alcool la dozare nu trebuie să treacă de 25%, cînd virajul indicatorului nu este net. Adăugarea la început a întregii cantități de apă nu este recomandabilă deoarece alcaloizii-bază nu se mai mențin în soluție. 1 ml acid clorhidric 0,1 N corespunde la 0,03244 g chinină.

Scanned with OKEN Scanner

Tot în chinină exprimă alcaloizii totali şi alte farmacopee (Ned), în general, însă exprimarea se face în amestec echimolecular de chinină şi cinconină, astfel încît echivalentul este 0,03244+0,02942/2=0,3092 (Pol, Ceh. Jug II, DAB/D, Helv).

Extracţia alcaloidului din tinctură se poate efectua şi cu alte amestecuri de solvenţi: eter : cloroform (25 : 15) Jug; alcool : eter : cloroform (2 : 38 : 20 Helv) sau cloroform ca atare (Ital).

Ital ia în lucru 50 ml tinctură şi determină gravimetric alcaloizii extraşi.

Studiile referitoare la dozarea alcaloizilor din preparatele de China sînt numeroase. Unele se referă la mici modificări cum ar fi, de exemplu, la extragerea alcaloizilor-bază din reziduul de evaporare al tincturii cînd se recomandă transformarea acestora în clorhidraţi şi după îndepărtarea prin filtrare a reziduului nedizolvat, trecerea acestora din nou în baze şi extragerea cu solvenţi organici (358). Altă modificare prevede adăugarea de acid clorhidric în proba de tinctură înainte de evaporare (359).

Ambele modificări evită adsorbţia alcaloizilor pe reziduul de evaporare şi favorizează extracţia acestora cu solvenţi organici.

Altă metodă se referă la separarea cromatografică a alcaloizilor de substanţele balast, folosind pentru aceasta oxidul de aluminiu E. Merck (nu însă şi Al_2O_3 după Brockmann care nu se pretează). Alcaloizii sînt luaţi cu alcool 70^c şi după concentrare pînă la îndepărtarea alcoolului se tratează cu un exces de acid clorhidric 0,1 N şi se retitrează excesul cu hidroxid de sodiu (360). S-au propus şi schimbători de ioni (Duolite C-10) pentru purificarea alcaloizilor în vederea dozării (361).

O sursă de eroare o constituie faptul că virajul indicatorului roşu de metil nu este atît de net, de aceea se recomandă retitrarea, deoarece în acest caz virajul este mai net sau folosirea ca indicator a unui amestec de roşu de metil cu albastru de metilen. I. Dieterle (362) a recomandat ca sfîrşitul dozării să fie modificat în sensul ca să se aplice o dozare iodometrică cu viraj foarte net. Această modificare constă din tratarea soluţiei clorhidrice a alcaloizilor cu 1 ml soluţie iodură de potasiu 10% şi 0,2 ml soluţie de iodat de potasiu 10%. După 10 minute se titrează cu soluţie de tiosulfat de sodiu 0,01 N (amidon) pînă ce culoarea albastră nu mai reapare după 10 minute.

E. Vorländer (363) a propus ca alcaloizii separaţi în cloroform să fie titraţi cu acid p-toluensulfonic 0,05 N în cloroform folosind ca indicator 5 picături soluţie 0,05% dimetilaminobenzol în cloroform. 1 ml reactiv corespunde la 7,73 mg alcaloizi.

Franc prevede la extractul fluid de China dozarea alcaloizilor cu acid percloric în acid acetic şi indicator violet de genţiana.

Unele metode se referă la dozarea individuală a alcaloizilor: L. David (364) propune precipitarea selectivă a chininei cu fosfat disodic;

Scanned with OKEN Scanner

H. S. Grand şi J. H. Jones (365) propun o metodă spectrofotometrică care se bazează pe faptul că la S=316 nm pentru unitatea de greutate de chinină corespunde o extincţie de două ori mai mică decît a cinconinei, iar la S=348 nm corespunde o extincţie de 7 ori mai mare. Acest fapt permite ca să se stabilească concentraţiile acestor doi alcaloizi aflaţi alături în soluţia clorhidrică, prin determinarea extincţiei soluţiei la ambele lungimi de undă şi introducerea lor în formule.

M. Nonclerq şi C. Nys (366) descriu condiţiile de lucru pentru determinarea colorimetrică a alcaloizilor de China în preparatele galenice cu Tropeolin 00 după Haussler (1957).

FR şi DAB/D prevăd reanalizarea tincturii de China după un an de la preparare, deoarece dependent de condiţiile de păstrare se pot produce pierderi de 7% (la întuneric) pînă la 16% (la lumină) într-un an (277).

Tinctura de China compusă *(Tinctura chinae composita)*

Este oficializată în FR VI, DAB/D, Helv, Jug II, Pol, ÖAB, Ned, Hung, DAB/F. Formula de preparare diferă de la o farmacopee la alta (tabelul 26). În Pol şi Ned se folosesc coji de portocale amare. Ned prevede completarea cu alcool diluat pînă la un conţinut de 4% alcaloizi.

Tinctura de China compusă se prezintă ca un lichid roşu-brun cu miros de coji de portocale şi de scorţişoară şi cu gust amar.

Pentru identificare sînt date aceleaşi reacţii ca şi la tinctura de China. Unele farmacopee prevăd în plus şi alte reacţii:

— 2 ml tinctură se evaporă pe baia de apă, reziduul se ia cu un amestec de 2,5 ml apă şi se filtrează; 4 ml filtrat diluat cu 10 ml apă prezintă la lumina U.V. fluorescenţă albastră care dispare la adăugare de acid clorhidric (ÖAB);

— 1 ml tinctură se încălzeşte 5 minute pe baia de apă cu 0,5 ml soluţie de sulfat de cupru 12%, după răcire se produce o tulbureală evidentă (DAB/F);

— DAB/D prevede identificarea cromatografică a componentelor, efectuînd două cromatograme — una pentru chinină şi alta pentru uleiul volatil din cojile de portocale. Modul de lucru este descris la monografiile tincturilor de China şi de portocale.

Dozarea chininei se face ca şi la tinctura de China (Helv, Hung, Ned). DAB/F separă alcaloizii din coaja de China de balastul restului componentelor prin cromatografie pe coloană cu oxid de aluminiu bazic: într-o coloană cu 10 g oxid de aluminiu se introduc 10 g tinctură de China compusă. După îmbibare se eluează cu 40 ml etanol 90°. Eluatul se evaporă la 5 ml şi se diluează cu 40 ml apă. Se titrează cu acid clorhidric 0,1 N la indicator roşu de metil.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 26

	FR VI	DAB/D	Helv	Jug II	Pol	ÖAB	Ned	DAB/F	Hung
Cortex Chinae	120	—	—	100	100	100	200	100	150
Pericarpium Aurantii	40	—	—	40	40	40	80	40	50
Radix Gentianae	40	—	—	40	40	40	20	40	50
Cortex Cinnamomi	20	—	—	20	—	20	—	20	25
Fructus Coriandri	—	—	—	—	20	—	—	—	—
Extractum Chinae	—	—	50	—	—	—	—	—	—
Extractum Aurantii fluidum	—	—	40	—	—	—	—	—	—
Tinctura Gentianae	—	200	200	—	—	—	—	—	—
Tinctura Cinnamomi	—	—	100	—	—	—	—	—	—
Tinctura Aurantii	—	200	—	—	—	—	—	—	—
Tinctura Chinae	—	600	—	—	—	—	—	—	—
Spiritus dilutus	1 000	—	460	1000	—	1000	qs	1000	930
Spiritus	—	—	20	—	676	—	—	—	—
Aqua	—	—	110	—	324	—	—	—	—
Glycerolum	—	—	20	—	—	—	—	—	70
Acidum hydrochloricum dilutum	—	—	—	—	—	—	—	—	14
Densitate	—	0,900—0,915	0,910—0,925	0,908—0,918	0,900—0,910	0,906—0,915	—	—	0,902—0,917
Concentrație alcoolică	—	56 %	—	—	60—65 %	65 %	—	63,5—68	62—67
Reziduu la evaporare	—	—	—	4—7	4—7	4,5	4	5	4,5
Indice de amăreală	—	200	—	—	—	1000	—	300	—
Alcaloizi g%	—	—	1	—	0,37	—	0,40	0,40—0,44	0,50
Reziduu la calcinare	—	—	—	—	0,08—0,18	—	—	—	—

Extractul fluid de China *(Extractum Chinae fluidum)*

Este oficializat în FR, Ceh II, Pol, ÖAB, Helv, Franc, Ned şi se prepară prin dizolvarea extractului uscat într-un amestec de alcool diluat şi glicerol (FR, Helv), sau prin extragerea coajei de China cu alcool de diferite concentraţii, cu adaos de glicerol şi acid. FR prepară extractul fluid triturînd 22 g extract uscat cu 10 g glicerol şi completînd la 100 g cu alcool diluat. Helv dizolvă 25 g extract uscat în amestec de glicerol:alcool:apă (10:10:55).

Farmacopeele care recomandă prepararea din coajă prevăd pentru extracţie diferite procedee, astfel: Franc epuizează 1 000 g produs vegetal cu 12 000 g apă acidulată cu acid clorhidric diluat. Extracţia are loc prin percolare în trei faze: prima fază cu 4 000 g apă acidulată cu 130 g acid clorhidric diluat, a doua fază cu 8 000 g apă şi 20 g acid şi a treia fază cu apă fără acid pînă ce o parte din probă nu mai precipită cu 2 părţi soluţie 20% carbonat de sodiu. Se separă 600 g din primul percolat la care se adaugă restul de percolate concentrate la 230 g şi 50 g acid clorhidric diluat şi se filtrează. Se adaugă apoi 120 g alcool 95° şi se aduce cu apă la concentraţia de 3,5% alcaloizi totali exprimaţi în chinină.

Pol foloseşte două amestecuri de solvenţi cu care extrage produsul vegetal pe rînd. În prima fază se macerează coaja de China în percolator cu alcool: glicerol: acid clorhidric diluat (40:5:5). În faza a doua se percolează 85 p cu amestecul de alcool:apă (73:27) care se separă şi se continuă epuizarea pînă ce 2 ml nu mai reacţionează cu reactiv Mayer. Se evaporă la 15 p. şi se amestecă cu percolatul.

În mod analog procedează Ceh II şi Ned care folosesc ca prim solvent apă:glicerol:acid clorhidric diluat (31:10:9) şi ca solvent de percolare amestecul apă:glicerol:acid clorhidric (480:10:9). Percolatul se concentrează la 90 p. şi se aduce la 100 p. cu alcool 95°.

ÖAB extrage coaja de China (100 g) cu amestec de alcool:apă:acid formic (48:48:4) pînă se colectează 400—500 g percolat apoi se concentrează la 55 g şi se tratează încă cald cu 40 g alcool. După dozarea alcaloizilor se aduce la concentraţia 4,5% cu alcool:apă (1:1).

Extractul fluid de China se prezintă ca un lichid limpede roşu-brun, cu gust amar şi astringent şi miros caracteristic. Densitatea este cuprinsă între 1,00—1,04 (Pol), 1,08—1,13 (Ceh II) dependent de cantitatea de glicerol folosită ca stabilizant.

La evaporare lasă un reziduu care variază între 28% FR; 30% Ceh II; 30—40% Pol. Concentraţia alcoolică este de 34% g/g=41° FR, ÖAB; 55—65° Pol. Ceh II prevede şi dozarea glicerolului (12%). Pol prevede reziduul la calcinare (0,3—0,5%).

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de China conţine 4% alcaloizi totali (FR, Ceh II). Alte farmacopee prevăd 3,5% Pol, Franc; 5% DAB/F, Helv şi chiar 6—8% Ned.

Identificarea şi determinarea cantitativă se efectuează ca la tinctură luîndu-se în lucru o cantitate proporţional mai mică (pentru dozare FR foloseşte 5 g extract fluid).

Franc dozează alcaloizii din extractul fluid în mediu anhidru, astfel: 2 g extract se agită cu: 4 g acid clorhidric diluat, 10 g apă, 30 g eter, 30 g cloroform, 5 ml hidroxid de sodiu 10%, din nou cu 30 g eter şi 2 g pulbere de tragacanta adăugate treptat în ordinea arătată. Se separă 60 g din amestecul de solvenţi volatili şi se evaporă. Reziduul este tratat în trei reprize cu cîte 5 ml eter care se evaporă rapid, apoi se ia cu 20 ml acid acetic cristalizat şi se titrează cu acid percloric 0,1 N în acid acetic (violet de metil indicator). La 1 ml soluţie acid percloric 0,1 N corespunde 0,0162 g chinină bază anhidră.

Extractul moale de China *(Extractum Chinae spissum)*

Este oficializat în FR VI şi se prepară prin macerarea a 100 p coajă de China cu 1 500 p apă în două reprize a 48 de ore. Prima macerare se efectuează cu 1 000 p. apă, a doua cu 500 p. Maceratele se evaporă la 50°, sub presiune redusă, la 200 p., se filtrează şi se continuă concentrarea pînă la consistenţa de extract moale, ceea ce corespunde la un conţinut de cel puţin 8% alcaloizi totali.

Extractul uscat de China *(Extractum Chinae siccum)*

Este oficializat de Ceh II, FR, DAB/D, Helv, ÖAB, Ned.

Se prepară prin percolarea produsului vegetal cu alcool 70° care conţine 1% acid formic. Percolatul se aduce la sicitate şi se diluează cu lactoză la concentraţia prescrisă. ÖAB şi Helv procedează în mod analog cu alcool 50° care conţine 4% acid formic, iar DAB/D cu alcool 50° cu 1,5% acid formic. Helv concentrează soluţia extractivă la 200 p., o tratează cu 200 p. amestec compus din 35 p. alcool şi 165 p. apă şi după 48 de ore o filtrează. Reziduul se spală de trei ori cu cîte 40 p. amestec compus din 1 p. acid formic, 11 p. alcool şi 108 p. apă rece (+5°). Filtrele reunite se aduc la 100 p. şi după filtrare se dizolvă zahăr în cantitatea necesară pentru a conduce la un extract uscat cu 20% alcaloizi totali. Ned şi Ceh II nu acidulează solventul care este apă (Ceh II) sau alcool 50° (Ned). Diluarea extractului uscat se face cu dextrină (Ceh II), lactoză (FR, DAB/D) sau zahăr (Helv).

Scanned with OKEN Scanner

După cum se observă, la prepararea extractului de China farmacopeele folosesc diferite procedee pentru a realiza randamente maxime. Literatura este bogată în studii referitoare la această problemă (368, 400, 401, 402, 403, 121, 351, 405). Rezultatele experimentale obținute s-ar putea sistematiza astfel:

— extracția cojii de China numai cu apă — așa cum este prevăzut în unele farmacopee mai vechi — este incompletă și neeconomicoasă. FR VI prevede un conținut de 8% ceea ce reprezintă aproximativ 30% din alcaloizii din produsul vegetal. Pe de altă parte pentru extracția unui kg de drog erau necesare aproximativ 12—15 kg apă și ținînd seama de randamente, pentru a obține 1 kg extract era necesar să se evapore (în cazul extractului uscat) pînă la 75 kg apă. În prezența acizilor randamentele în alcaloizi pot fi crescute mult cu condiția ca acidul să fie în exces față de cantitatea teoretic necesară pentru formarea sărurilor de alcaloizi. Astfel, pentru a dizolva și descompune tanații de alcaloizi și a neutraliza sărurile care se află în drog, trebuie să se lucreze cu o soluție care conține aproximativ 4 ml acid pentru 1 mol alcaloid. Cantitatea de acid folosită trebuie să fie astfel repartizată încît extracția să se facă la început într-un mediu mai acid. Cînd acidul este folosit în primele porțiuni de percolare se pot atinge randamente de 90% din alcaloizii aflați în produsul vegetal. În cazul extractelor fluide preparate în prezența glicerolului și în mediu acid, în funcție de modul cum se folosește glicerolul și acidul se pot obține randamente de 66% cînd acestea servesc numai la umectarea anterioară în percolator sau de 94% cînd glicerolul și acidul sînt repartizate în tot lichidul extractiv. Extracția cu soluții apoase acide, chiar dacă duce la randamente mari în alcaloizi, nu este indicată deoarece nu se obține decît un procent scăzut din complexul de taninuri care au și ele valoare terapeutică, iar la concentrare și defecare survin pierderi prin oxidarea lor și trecerea în complecși insolubili în apă.

— pentru extracția apă:acid au fost experimentați acidul fosforic, clorhidric și acidul formic. Extractele fluide preparate cu acid fosforic sînt mai stabile și nu sedimentează în timp. Ele nu se pot concentra la extracte uscate. În prezența acidului clorhidric extracția este bună, dar survin inactivări masive la concentrare și conservare cu formarea de sedimente bogate. Cu acid formic extracția este superioară, soluția extractivă poate fi concentrată pînă la obținerea unui extract uscat.

Întrucît în extractele apoase, complexul de substanțe din produsul vegetal este prezent în mai mică proporție, farmacopeele, în general, aplică extracția cu alcool de diferite concentrații atît la prepararea extractelor fluide, cît și a celor uscate.

Coaja de China se extrage mai greu decît alte produse vegetale, chiar dacă se folosește ca solvent alcool de diverse concentrații sau al-

Scanned with OKEN Scanner

cool acidulat. În general, se recomandă ca produsul vegetal să fie mărunţit la o pulbere cu granulaţie medie (V) şi să fie macerat cel puţin 48 de ore în percolator înainte de extracţie (405), iar viteza de percolare să fie mai redusă (10 picături/minut la 1 kg drog), cînd se obţin extracte mai bogate în alcaloizi şi în reziduu total.

Extracţia cu alcool diluat duce la randamente în alcaloizi de 70—75% şi, în aceleaşi timp, se extrag satisfăcător şi substanţele însoţitoare. În prezenţa acidului clorhidric randamentele în alcaloizi cresc la 91—95%. La extractele fluide se constată însă că stabilitatea este foarte mult influenţată. Acidul clorhidric favorizează oxidarea acidului chinotanic la produse insolubile care separă şi antrenează cantităţi importante de alcaloizi. Acest proces începe chiar în cursul evaporării şi concentrării lichidului. În plus, folosirea la extracţie a acidului clorhidric impune prelucrarea într-o aparatură acidorezistentă. La extractele fluide prezenţa glicerolului stabilizează parţial preparatele.

În prezenţa acidului lactic, extracţia cu alcool diluat duce la randamente de peste 90% alcaloizi şi peste 80% substanţe extractive totale. Prelucrarea acestor soluţii la extracte uscate duce la produse higroscopice, dar care se pretează la prelucrarea în extracte fluide, în vinuri, şi se dizolvă în amestecuri de glicerol şi alcool.

În prezenţa acidului formic se obţine o epuizare mai rapidă a produsului vegetal fără inconvenientele semnalate la folosirea acidului clorhidric. Acidul formic, deşi este un acid tare, nu favorizează procesele de oxidare ca acidul clorhidric; el se esterifică parţial cu alcoolul şi excesul se volatilizează la concentrarea soluţiei extractive. Randamentele în alcaloizi sînt practic cantitative, alcaloizii se află sub formă de formiaţi solubili, iar extractul uscat este foarte puţin higroscopic.

Defecarea soluţiilor extractive alcoolice se face prin concentrare pînă se ajunge la un lichid apos în care, din cauza deplasării echilibrului alcool-apă-substanţe dizolvate, acestea din urmă precipită (clorofilă, rezine, ceruri etc.). Precipitatul format, favorizat şi de răcirea soluţiei, este îndepărtat prin filtrare. În acest precipitat, în cazul extractului de China, se află şi substanţe taninice alături de produşi de oxidare care înglobează şi 25—30% din alcaloizii din amestec. Alcaloizii în acest caz nu se solubilizează complet în apă sau apă acidulată cu acid formic. Din acest motiv se recomandă ca reziduul umed după filtrare să fie spălat cu alcool 50° cu 1% acid formic, pînă ce nu mai conţine alcaloizi, iar lichidele de spălare să se alăture filtratului şi să se aducă la sicitate.

Extractul uscat de China se prezintă ca o pulbere brună, higroscopică, cu gust amar şi astringent.

Prin uscare pierde 5% apă (FR, DAB/D, ÖAB). Helv prevede 3%.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile de identificare şi determinare cantitativă sînt aceleaşi ca la tinctura de China. Conţinutul în alcaloizi variază de la o farmacopee la alta: Ceh II 10%; Ned 14—18%; DAB/D 15%; ÖAB 16%; Helv şi FR 20%.

Infuzia de China *(Infusum Chinae)*

Este oficializată în Ned care prevede concentraţia 6% fără adaos de acid. I. J. Samocy-Varga (337) a determinat extractivul din coaja de China prin metoda turboextracţiei, obţinînd un randament de 6,2—8,3%.

Decoctul de China *(Decoctum Chinae)*

Este oficializat în Ital care îl prepară în concentraţia de 5% cu apă la care s-au adăugat 10 picături acid clorhidric la 100 ml. FR nu prevede pentru decoctul de China o concentraţie deosebită. Se prepară cu 6% coajă şi cîte 0,5 g acid clorhidric diluat pentru fiecare gram de produs vegetal.

Vinul de China *(Vinum Chinae)*

Este oficializat de FR VI şi Ned. Se prepară prin macerare timp de 24 de ore a cojii de China cu alcool 60° şi acid clorhidric diluat (25:75:2). Se adaugă vinul (900 p.) şi se lasă să macereze timp de 24 de ore, se filtrează şi se dizolvă 50 g zahăr. Ned prepară vinul de China prin macerarea 6 zile a 20 p. coajă cu 800 p. vin şi 200 p. zahăr.

Vinul de China se prezintă sub formă de lichid roşu-brun, cu gust amar pronunţat şi uşor aromatic.

Pentru identificare se amestecă 1 ml vin de China cu 2 picături de soluţie diluată de hidroxid de sodiu şi se agită cu eter. Reziduul eteric se supune reacţiei generale pentru alcaloizi (reactiv Mayer).

Întrebuinţări. Preparatele de China sînt folosite pentru proprietăţile amaro-tonice şi eupeptice care măresc apetitul, secreţia salivară şi gastrică şi motilitatea gastrointestinală. Această acţiune se manifestă numai la administrarea de doze mici, în timp ce la doze ridicate acţiunea este inhibată. Cele mai importante acţiuni farmacologice se referă la acţiunea toxică protoplasmatică şi la acţiunea antitermică. Acţiunea antiprotoplasmatică se manifestă faţă de formele protozoarice şi se datoreşte prezenţei chininei. Tot datorită chininei preparatele de China sînt antipiretice, acţionînd asupra centrului termoreglator sau prin diminua-

Scanned with OKEN Scanner

rea proceselor metabolice şi mărirea pierderilor metabolice de căldură. Acţiunea analgezică sau de potenţare a substanţelor analgezice, în tratamentul nevralgiei trigemenului, este controversată (406, 407, 408, 409).

O altă acţiune a preparatelor de China se manifestă asupra uterului, mărind amplitudinea contracţiilor. Această acţiune are loc numai la administrare de doze mici.

O importantă acţiune a preparatelor de China este aceea de normalizare a ritmului cardiac şi se datoreşte prezenţei chinidinei.

Extractele de China sînt întrebuinţate ca antitermice în hipertermii provocate de diferite maladii, în stări gripale prin influenţarea metabolismului virusurilor; potenţează acţiunea analgeticelor şi antipireticelor. Se recomandă în tratamentul extrasistolelor, în aritmii, măreşte perioada refractară a muşchilor striaţi şi deprimă contracţia musculaturii, are o uşoară acţiune inhibitoare asupra principalelor funcţii ale miocardului. Se mai folosesc ca adjuvanţi ocitocici, producînd o uşoară vasodilataţie şi sensibilizează contracţiile fibro-musculare uterine destinse la uterul gravid.

Tinctura de China, vinul şi soluţiile extractive apoase sînt recomandate, îndeosebi, pentru tratamentul inapetenţei la hipopeptici, convalescenţi, tuberculoşi, acţionînd ca amar. Produc stimularea apetitului prin creşterea reflexă a secreţiilor gastroduodenale, în doze scăzute.

Preparatele de China sînt contraindicate în sarcină, alăptare, anemie hemolitică, precum şi în hemoglobinurie malarică.

Doze: tinctura de China se administrează intern, în poţiuni şi picături tonice, ca atare sau asociată cu alte tincturi amare în tinctura de China compusă în doze de 2—5 g pe zi. La copii între 3—5 ani 0,25 g o dată, 0,50 g în 24 de ore; între 6—10 ani, 0,50 g o dată, 1,0 g în 24 de ore; între 11—15 ani 0,50 g o dată, 2,0 g în 24 de ore. Nu se administrează la copii sub vîrsta de 3 ani. Extern se administrează în loţiuni capilare ca atare sau asociată cu alte tincturi (arnică, capsic, cantaridă, jaborandi).

Extractul fluid se administrează ca atare sau asociat cu alte extracte în cantitate de 1 g (ÖAB), doză, care poate fi ridicată fără inconveniente la 1—6 g pe zi. La copii de la 5 ani în sus, 0,15—0,50 g pe 24 de ore.

Extractul moale: 0,01—0,20 g pe doză

Extractul uscat: 0,01—0,20 g pe zi.

Preparate obţinute din Cinamom *(Cortex Cinnamomi)*

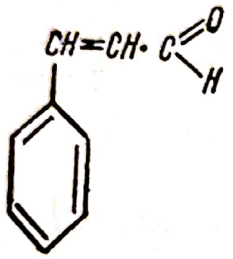
Din coaja de cinamom se prepară tinctura de cinamom, intră şi în compoziţia tincturii aromatice, a tincturii de China compusă în proporţie de 2% (FR VI, Jug II, ÖAB, DAB/F) sau 2,5% (Hung), a tincturii

Scanned with OKEN Scanner

amare în proporţie 1% (Jug) şi a tincturii de absint compusă în proporţie de 1% (ÖAB).

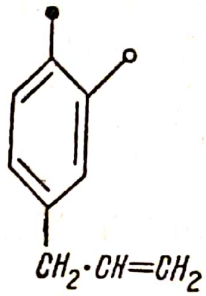
Se foloseşte scoarţa de pe ramurile speciilor de *Cinnamomum* — fam. *Lauraceae* — *Persoideae* — *Cinnamomeae*. Provine de la plantele: *Cinnamomum ceylanicum* Breyne (*Cortex cinnamomi ceylanici*) şi *Cinnamomum obtusifolium* var. *Cassia* (Blume) Perrot-Eberhardt.

Scoarţa conţine 0,9—2,3% ulei volatil (FR prevede 1%) constituit din 42—75% aldehidă cinamică (LXXVIII) (FR prevede 66—76% în volume), 4—10% eugenol (LXXIX), metil-n-amil-cetonă, α-pinen, fe-



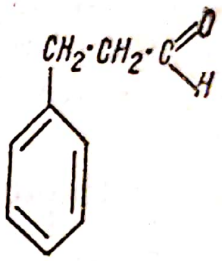
LXXVIII

Aldehida cinamică



LXXIX

Eugenolul



LXXX

Aldehida hidrocinamică

landren, p-cimen, aldehidă benzilică, hidrocinamică (LXXX) şi cuminică, linalol, cariofilen etc.

În afară de ulei volatil, coaja de cinamom mai conţine 2% tanin, 1,8—4,4% pectine, 2,5—3,8—6,6% oxalat de calciu.

Tinctura de cinamom (*Tinctura Cinnamomi*)

Este oficializată în mai multe farmacopee (ÖAB, Jug II, FR VI, Helv, Ned, Jap) care o prepară din coaja de cinamom pulverizată (sita V) luată în proporţie de 20% prin macerare (FR VI, Jug II, ÖAB) sau percolare (Franc, Helv, Ned) cu alcool 70° (Franc foloseşte alcool 80°).

Unele farmacopee preferă coaja de cinamom de Ceylan (Franc) altele coaja de Cassia (Helv).

Tinctura de cinamom se prezintă ca un lichid brun-roşiatic, cu miros de cinamom şi gust dulce apoi astringent. Se amestecă cu un volum egal de alcool sau alcool diluat dînd un lichid limpede. Cu apa dă un amestec opalescent. Densitatea este 0,890—0,900 (ÖAB); 0,894—0,904 (Ned); 0,895—0,910 (Jug II).

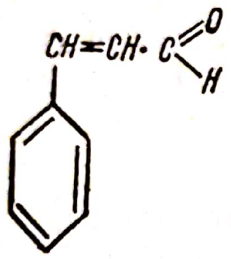
La evaporare lasă un reziduu de 1,5% (Jug II); 1,6% (ÖAB); 1,5—2% (Franc); 2% (Ned).

Scanned with OKEN Scanner

amare în proporţie 1% (Jug) şi a tincturii de absint compusă în proporţie de 1% (ÖAB).

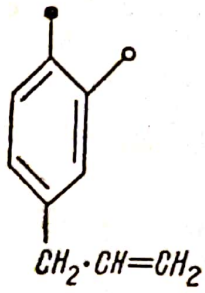
Se foloseşte scoarţa de pe ramurile speciilor de *Cinnamomum* — fam. *Lauraceae* — *Persoideae* — *Cinnamomeae*. Provine de la plantele: *Cinnamomum ceylanicum* Breyne (*Cortex cinnamomi ceylanici*) şi *Cinnamomum obtusifolium* var. *Cassia* (Blume) Perrot-Eberhardt.

Scoarţa conţine 0,9—2,3% ulei volatil (FR prevede 1%) constituit din 42—75% aldehidă cinamică (LXXVIII) (FR prevede 66—76% în volume), 4—10% eugenol (LXXIX), metil-n-amil-cetonă, α-pinen, fe-



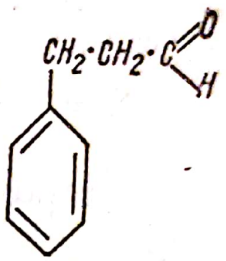
LXXVIII

Aldehida cinamică



LXXIX

Eugenolul



LXXX

Aldehida hidrocinamică

landren, p-cimen, aldehidă benzilică, hidrocinamică (LXXX) şi cuminică, linalol, cariofilen etc.

În afară de ulei volatil, coaja de cinamom mai conţine 2% tanin, 1,8—4,4% pectine, 2,5—3,8—6,6% oxalat de calciu.

Tinctura de cinamom *(Tinctura Cinnamomi)*

Este oficializată în mai multe farmacopee (ÖAB, Jug II, FR VI, Helv, Ned, Jap) care o prepară din coaja de cinamom pulverizată (sita V) luată în proporţie de 20% prin macerare (FR VI, Jug II, ÖAB) sau percolare (Franc, Helv, Ned) cu alcool 70° (Franc foloseşte alcool 80°).

Unele farmacopee preferă coaja de cinamom de Ceylan (Franc) altele coaja de Cassia (Helv).

Tinctura de cinamom se prezintă ca un lichid brun-roşiatic, cu miros de cinamom şi gust dulce apoi astringent. Se amestecă cu un volum egal de alcool sau alcool diluat dînd un lichid limpede. Cu apa dă un amestec opalescent. Densitatea este 0,890—0,900 (ÖAB); 0,894—0,904 (Ned); 0,895—0,910 (Jug II).

La evaporare lasă un reziduu de 1,5% (Jug II); 1,6% (ÖAB); 1,5—2% (Franc); 2% (Ned).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru identificare sînt recomandate următoarele reacţii:

— amestecul 1:9 cu apă se colorează în albastru-verzui cu 5 picături soluţie de clorură ferică (Ned);

— 1 ml tinctură de cinamom se diluează cu apă la 500 ml, soluţia trebuie să mai prezinte miros de cinamom (ÖAB);

— Helv prevede şi determinarea cantitativă a aldehidei cinamice: 30 g tinctură se amestecă într-un balon de 500 ml cu 100 ml apă şi se distilează cu vapori de apă. Primii 300 ml distilat se amestecă cu o soluţie fierbinte de 0,25 g semioxamazidă în 15 ml apă. Se agită energic timp de 10 minute şi apoi se lasă în repaus timp de 24 de ore. Precipitatul format se separă pe o nuce filtrantă tarată, se spală de 2 ori cu cîte 20 ml apă, apoi se usucă la 140—150° timp de 2 ore şi se cîntăreşte. Greutatea precipitatului trebuie să fie de cel puţin 0,125 g ceea ce corespunde unui conţinut de 0,25% aldehidă cinamică.

Tinctură aromatică *(Tinctura aromatica)*

Este oficializată în Hung, ÖAB, Jug II, Helv. Formula de preparare variază de la o farmacopee la alta (tabelul 27).

TABELUL 27

	ÖAB	*Hung*	*Jug II*	*Helv*
Cortex Cinnamomi	100	100	100	100
Rhizoma Zingiberis	60	—	20	40
Carriophylli flos	20	25	20	20
Semen Cardamomi	20	25	20	20
Pericarpium aurantii	—	50	—	—
Rhizoma Zedoariae	—	—	20	—
Rhizoma Galangae	—	—	—	20
Alcoholum 70°	1 000	1 000	1 000	1 000
Procedeul de preparare	P		M	P
Densitate	0,895—0,905	0,891—0,901	0,900—0,912	—
Reziduu la evaporare	1,7	2	1,5	2,1
Concentraţia alcoolică	65	65—68	—	—
Diluţie limită pentru miros	1 : 750	—	—	—
Indice de cloroform	—	3,7—4,0	—	—

P = percolare; M = macerare

Tinctura aromatică se prezintă ca un lichid limpede, roşu-brun, cu miros plăcut de cinamom şi cu gust aromat.

Întrebuinţări. Preparatele de cinamom sînt indicate ca stimulente generale şi îndeosebi ale funcţiilor digestive. Sînt uşor carminative şi provoacă o mărire a secreţiei salivare.

Scanned with OKEN Scanner

Unii autori atribuie acestor preparate o acţiune de accelerare şi regularizare a ritmului contracţiilor uterine (410) în timp ce alţi autori demonstrează chiar o acţiune estrogenă datorită fracţiunii insolubile în eter din scoarţa de cinamom (411).

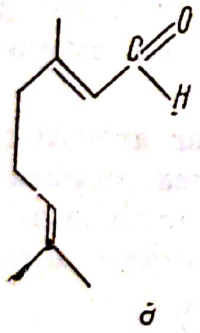
Sînt întrebuinţate ca aromatizanţi şi corectori de gust şi miros ai extractelor de aloe, cascara, catehu, china, hidrastis, lobelia, corn al secarei şi al extractelor de organe, al proteinelor, al aminoacizilor, sulfamidelor, antihistaminicelor, al iodoformului, al preparatelor destinate tratamentului cavităţii bucale, al substanţelor amare, dulci, saline, amare-saline şi picante (255).

Tinctura de scorţişoară are şi o acţiune fungicidă (413).

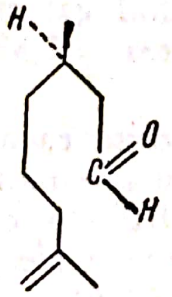
Doze: tinctura de cinamom şi tinctura aromatică se administrează în doze de 1—1,5 pînă la 3 ml. Ca aromatizant şi corector de gust se foloseşte în cantităţi stabilite experimental pentru fiecare caz în parte.

Preparate obţinute din coaja de lămîie *(Flavedo Citri recens)*

Din coaja de lămîie se prepară alcoolatura de lămîie denumită şi *Tinctura citri.* Se foloseşte porţiunea externă galbenă a pericarpului (flavedo) fructelor de *Citrus medica var. limonum L.* fam. *Rutaceae* —

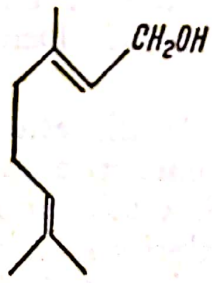


a



LXXXII

(+)-Citronelalul

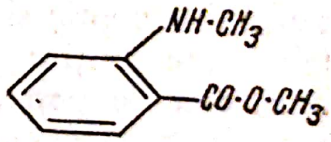


LXXXIII

Geraniolul

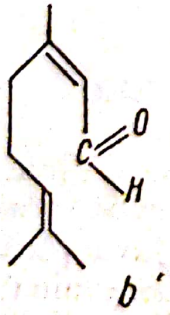
LXXXIV

Nerolul



LXXXV

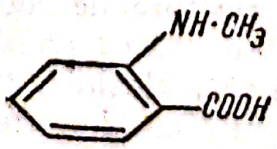
Metilantranilatul de metil



b

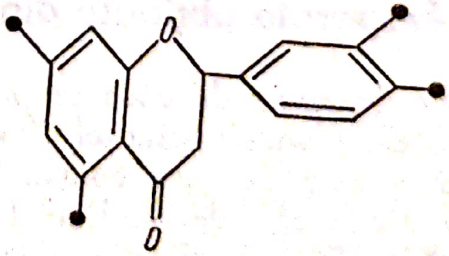
LXXXI

Citralul a şi b



LXXXVI

Acidul N-metilantranilic



LXXXVII

Eriodictiolul

Citriceae — Hesperideae. În flavedo de citrus se găsesc glande cu ulei volatil care se află în proporţie de 0,25—0,40% şi are următoarea compoziţie: 3,7—5,7% aldehide (citral, nerol, geraniol) (LXXXI), citronelal (LXXXII), aldehida octilică, nonilică, decilică, laurică, limonen, bisabolen.

În afară de citral se mai găsesc: alcooli terpenici [α-terpineol, geraniol (LXXXIII), nerol (LXXXIV), citronelol], 2,7—3,5% esteri acetici ai alcoolilor terpenici, metil antranilatul de metil (LXXXV) şi acidul N-metilantranilic (LXXXVI).

În flavedo se mai găsesc substanţe flavonice: o flavonă (diosmina), flavone (citronina, hesperidina), un flavonol (limocitrina), un glicozid al eriodictiolului (LXXXVII): eriocitrina.

Alcoolatura de coajă de lămîie
(Alcoholatura Citri recens, Tinctura Citri recens)

Este oficializată în Jug, Helv V şi Franc. Se prepară din coaja de lămîie proaspăt debarasată de porţiunea albă, tăiată fin, prin macerare timp de 8 zile a 100 g produs vegetal cu 200 g alcool 95° (Franc foloseşte alcool 80°).

Alcoolatura de lămîie se prezintă ca un lichid galben, cu miros şi gust intens de lămîie, cu reacţie acidă. Densitatea = 0,898. La evaporare lasă un reziduu de 2,5%.

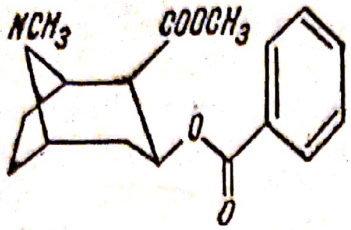
Întrebuinţări. Alcoolatura de lămîie este folosită ca amar aromatic, tonic şi eupeptic şi în tehnica farmaceutică pentru aromatizarea preparatelor care conţin: sulfamide, PAS, vitamina B_1, barbiturice, antihistaminice, ulei de peşte, extract de valeriană, substanţe acide, inodore, insipide sau amare, substanţe amaro-saline, nealcaline (255).

Doze: 2,5 g pe doză pînă la 5—10 g pe zi.

Preparate obţinute din frunze de coca *(Folium Cocae)*

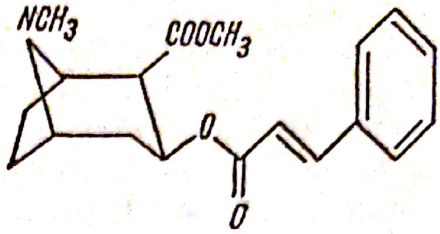
Din frunzele de coca se prepară tinctura de coca şi extractul fluid. Se folosesc frunzele plantei *Erythroxylon Coca* Lamk, fam. *Erytroxylaceae.* Frunzele de coca conţin 0,5—1,5% alcaloizi (Coca de Java pînă la 2,5 alcaloizi), derivaţi ai tropanului: cocaina (metilbenzoilecgonina) (LXXXVIII), benzoil ecgonina, cinamilcocaina (metilcinamoilecgonina) (LXXXIX), α-truxilina (XC) şi β-truxillina (XCI) metil α- şi metil-β-truxilloilecgonina), tropacocaina (benzoil-Ψ-tropeina) (XCII) şi derivaţi ai pirolului: higrina (XCIII) şi cuscohigrina (XCIV).

Scanned with OKEN Scanner



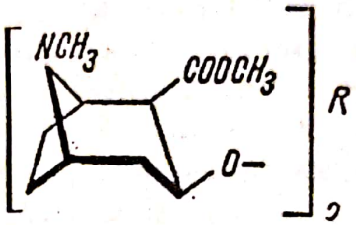
LXXXVIII

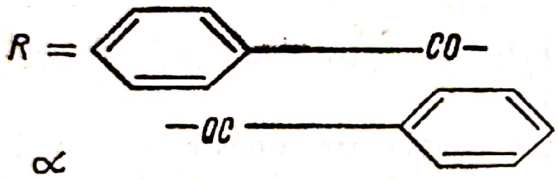
(—)-Cocaina



LXXXIX

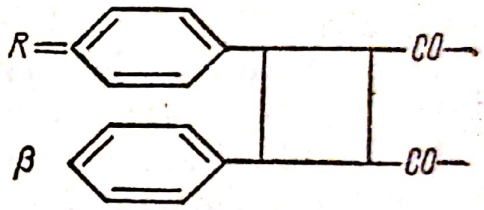
(—)-Cinamil-cocaina





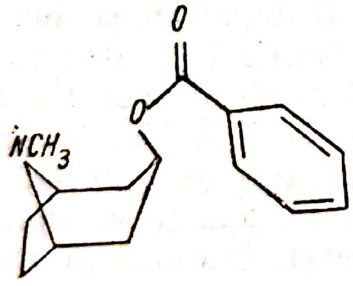
XC

α-Truxilina



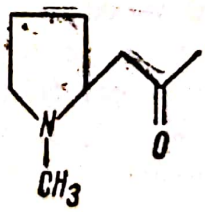
XCI

β-Truxilina



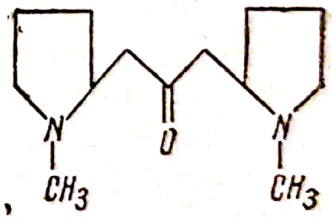
XCII

Tropacocaina



XCIII

Higrina



XCIV

Cuscohigrina

Cocaina conține un inel pirolidinic și unul piperidinic, având în comun un azot metilat și cei doi atomi de carbon contigui ca și alcaloizii din solanaceae.

Alcaloizii din grupa pirolului conțin un nucleu pirolic corespunzător la N-metil-ε-acetonilpirolidină (higrina) sau 2 nuclei pirolici (cuscohigrina).

Tinctura de coca *(Tinctura cocae)*

Este oficializată în Helv V care o prepară prin dizolvarea unui extract uscat preparat în modul următor: se umectează 100 g pulbere de frunze de coca cu 40 g alcool diluat, se percolează separînd 85 g şi se continuă apoi pînă la epuizare. Se evaporă percolatul al doilea pînă aproape la sicitate. Extractul se ia apoi cu alcool diluat cu prima porţiune şi se aduce la 100 g. După 48 de ore se filtrează şi se aduce la sicitate la 50°, la presiune redusă. Extractul uscat se triturează cu 200 g amestec de 8,8 p. alcool şi 91,2 p. apă. Această soluţie se agită energic cu 2 g caolin şi după 48 de ore se filtrează. Filtratul se completează la 200 g. În amestec se dozează esterii de ecgonină solubili în eter şi se determină reziduul la evaporare. Se calculează cantitatea de zahăr necesară pentru a se realiza un extract uscat cu 3,5% esteri de ecgonină, se dizolvă în soluţia de mai sus şi se evaporă la sec. Din acest extract uscat se dizolvă 2,86 g în 97,14 g amestec compus din 26 g alcool şi 71,14 p. apă.

Tinctura de coca este un lichid brun cu gust slab amar care dă amestec limpede cu apa în orice proporţii.

Pentru identificare se aplică reacţia Mayer pe amestecul constituit din 3 picături tinctură, 0,5 ml apă şi 1 picătură de acid clorhidric diluat.

Concentraţia alcoolică 24—26% v/v.

Determinarea esterilor de ecgonină solubili în eter se efectuează pe 40 g tinctură care se evaporă pe baia de apă la 4 g. Se trece reziduul în pîlnia de separare cu 40 ml acid clorhidric 0,1 N şi după cîteva minute se adaugă 5,5 ml dintr-un amestec de părţi egale soluţie 10% de carbonat de sodiu şi apă. Se extrage succesiv cu 30, 20 şi 10 ml eter (la nevoie cu mai mult eter) pînă ce nu se mai extrag alcaloizi (R. Mayer). Reziduul eteric se ia încă de două ori cu cîte 5 ml eter şi se evaporă repede. Se dizolvă apoi în 5 ml alcool, se adaugă 25 ml apă şi se titrează cu soluţie 0,1 N de acid clorhidric (la microbiuretă), folosind ca indicator roşu de metil.

1 ml HCl 0,1 corespunde la 0,0303 esteri de ecgonină solubili în eter exprimaţi în cocaină.

Tinctura de coca trebuie să conţină 0,09—0,11% cocaină.

Extractul fluid de coca *(Extractum Cocae fluidum)*

Este oficializat în Helv V care-l prepară tot ca şi pe tinctură din extractul uscat, dar dizolvînd în amestecul alcool:apă (19:52,5) o cantitate de zece ori mai mare de extract uscat (28,5).

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de coca este un lichid brun-închis, slab aromatic şi cu gust amar. Amestecul de 0,5 ml extract fluid cu 1 ml apă este limpede şi se menţine limpede la adaos de 2 ml alcool.

Identificarea şi dozarea componentelor active se fac identic, luînd în lucru corespunzător de 10 ori mai puţin extract fluid decît se ia în cazul tincturii.

Întrebuinţări. Preparatele de coca sînt recomandate pentru efectul lor uşor stimulant general, excitînd sistemul nervos central. Sînt folosite pentru a combate stările de oboseală, depresiunile nervoase. În acelaşi timp tonifică circulaţia şi respiraţia prin excitarea centrilor bulbari. Se asociază cu alte produse cu acţiune amaro-tonică (cola, China, genţiana), în dispepsii şi în inapetenţa convalescenţilor.

Doze: se prescrie ca atare sau asociat cu alte tincturi sau extracte în picături sau poţiuni care se administrează înaintea meselor principale.

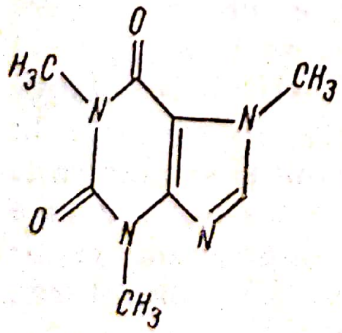
Tinctura: 1,5—5,0 g pe doză.

Extractul fluid: 0,3—1,0 g pe doză, 1,5 g pe zi adulţi; la copii de la 3—5 ani pînă la 0,10 g o dată şi 0,3 g în 24 de ore; de la 6—10 ani: 0,15 g o dată şi 0,5 g în 24 de ore.

Preparate obţinute din cola *(Semen Colae)*

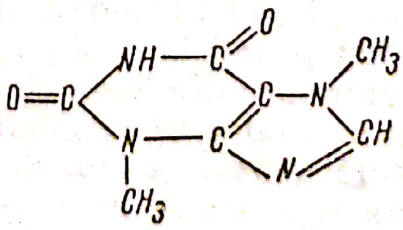
Din seminţele de cola se prepară tinctura, extractul fluid şi extractul uscat. Se folosesc cotiledoanele seminţelor plantei *Cola nitida* (Vent) A. Chev (sin: *Cola vera* K. Schum) şi *Cola acuminata* Pal. Beauv, fam. *Sterculiaceae*. Seminţele de cola conţin 1,5—2,0% baze purinice (FR prevede 1,5%) constituite din cafeină (XCV), teobromină (XCVI), teofilină (XCVII) şi xantină (XCVIII), raportul între cafeină şi teobromină fiind 10:1.

În afară de alcaloizii purinici citaţi seminţele de cola mai conţin d-catehină (XCIX) şi l-epicatehină (C) identice cu colateina, colatina şi



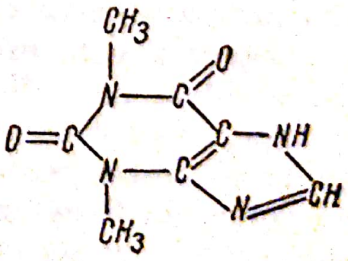
XCV

Cafeina



XCVI

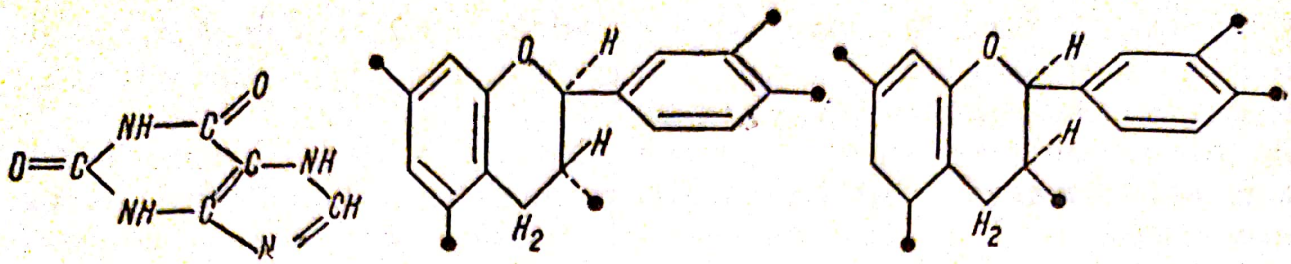
Teobromina



XCVII

Teofilina

Scanned with OKEN Scanner



XCVIII
Xantina

XCIX
Catehina

C
Epicatehina

colacatehina indicate în literatură, 3—4% taninuri, 43—44% amidon. Aceste taninuri catehice prin oxidare formează „roşul de cola", o substanţă solubilă în alcool (414).

Tinctura de cola *(Tinctura Colae)*

Este oficializată în FR, Franc şi se prepară de seminţele de cola pulverizate (sita IV), luate în proporţie de 20%, prin percolare cu alcool 70°. Franc foloseşte alcool 60°. După dozarea alcaloizilor se aduce la 0,20% (Franc aduce la 0,25%) alcaloizi totali.

Se prezintă ca un lichid limpede, brun-roşiatic, cu gust amar şi astringent. Culoarea tincturii se intensifică în timp. La evaporare lasă un reziduu de 1,8% (FR). Concentraţia alcoolică este de 55% (g/g)=63°.

Pentru identificare se foloseşte reziduul de la determinarea cantitativă. Acesta este tratat cu cîteva picături de apă oxigenată în mediu acidulat cu cîteva picături de acid clorhidric. Se evaporă pe baie şi se ţine un reziduu galben-roşcat de aloxantină care expus la vapori de amoniac se transformă în purpurat de amoniu sau murexid colorat în roşu-purpuriu.

Oxidarea cafeinei se poate face cu acid azotic (Franc) sau cu amestec de clorat de potasiu şi acid clorhidric (Pol).

Determinarea cantitativă se face obişnuit gravimetric. FR ia în lucru 60 g tinctură pe care o evaporă la 5 g. Reziduul se amestecă cu 7 g oxid de magneziu şi se usucă timp de 60 de minute la 100—105°. Se adaugă 100 g sulfat de sodiu calcinat şi se aduce într-un cartuş de extracţie în Soxhlet. Se extrage cu cloroform, se distilează cloroformul şi se cîntăreşte reziduul. Franc procedează în mod analog, luînd 50 g tinctură pe care o evaporă la 8 ml, adaugă 15 g oxid de magneziu şi după o oră fierbe amestecul în balon cu reflux timp de 45 de minute cu 150 g cloroform. O cotă de cloroform se evaporă şi se cîntăreşte reziduul.

Pentru dozarea cafeinei se poate proceda şi direct, evaporînd tinctura la cîţiva ml, alcalinizînd reziduul cu amoniac şi extrăgînd alcaloizii

Scanned with OKEN Scanner

cu cloroform. Se agită cu tragacanta, soluţia limpede se evaporă şi reziduul se întăreşte (Helv, ÖAB).

Deoarece reziduul este colorat, deci impur, unele farmacopee purifică reziduul printr-o nouă extracţie cu apă fierbinte cînd trece în soluţie cafeina, se filtrează şi soluţia se evaporă la sicitate (Pol), sau reziduul cloroformic se dizolvă în alcool: apă (3:7), se diluează cu 20 p. apă şi după 24 de ore se filtrează, filtrul se mai spală de 5 ori cu cîte 2 ml, soluţia se evaporă şi reziduul se cîntăreşte.

A. Jermstad şi O. Östby (415) propun ca soluţia finală apoasă să fie colectată într-un balon cotat şi adusă la semn cu apă. O cotă parte se acidulează cu acid sulfuric diluat, se tratează cu 20 ml iod 0,1 N adăugat treptat şi soluţia se filtrează. În 25 ml filtrat se retitrează excesul de iod cu tiosulfat 0,1 N.

Alte metode sau modificări ale acestora au fost aduse de: P. Hagedon (416); O. Högl (418); M. Carlassare (417); C. Ehlers (419); I. J. Haris (420); J. Richter (421).

Extractul fluid de cola *(Extractum Colae fluidum)*

Este oficializat în FR, Ceh II, Pol, Helv. V, ÖAB, Franc, Ned care-l prepară fie prin percolare cu alcool 60^c (Ned, Franc) cu alcool 70^c (FR) sau cu amestec de glicerol şi alcool (Ceh II, Pol), fie prin dizolvarea a 10% (Helv V) sau 15% (ÖAB) extract uscat de cola, în alcool 42—48^c. Pol procedează la o extracţie în două faze: în prima fază se obţin 85 p. percolat, folosind un amestec de glicerol: alcool: apă (10:12:25); în a doua fază se continuă percolarea cu amestec alcool: apă (9:21), se concentrează la 50° la 15 p. şi se amestecă soluţiile.

Extractul fluid de cola se prezintă ca un lichid limpede brun-roşiatic, cu gust amar şi astringent. La evaporare lasă un reziduu de 9%. Concentraţia alcoolică 49% g/g=57^c (FR).

Pentru identificarea şi dozarea alcaloizilor se procedează ca la tinctura de cola, luînd în lucru o cantitate corespunzătoare.

Extractul fluid de cola conţine 1,0% cafeină (Ceh II, Helv V); 1,2 g% (FR, Pol); 1,25% (Franc); 1,4% (Ned); 1,5% ÖAB.

ÖAB prevede ca termen de valabilitate 6 luni.

Extractul uscat de cola *(Extractum Colae siccum)*

Este oficializat în Pol, Helv V, ÖAB, Fanc care-l prepară prin percolarea produsului vegetal cu alcool 50^c (Franc foloseşte alcool 60^c). Soluţia extractivă este concentrată la sec (Pol, Franc) sau extractul se

Scanned with OKEN Scanner

prelucrează în două faze; în prima fază se prepară un extract fluid care se menţine la rece timp de 24 de ore şi se filtrează, iar în a doua fază se dizolvă cantitatea necesară de zahăr pentru a realiza un extract uscat cu 10% alcaloizi şi se concentrează la sec (ÖAB, Helv V). Prin acest procedeu se realizează o defecare parţială.

Extractul uscat de cola se prezintă ca o pulbere brună, cu miros caracteristic, gust amar şi astringent, dînd cu de 10 ori greutatea sa apă, o soluţie foarte tulbure.

Pierdere la uscare; între 3% (Helv V) şi 5% (ÖAB). Reziduul la calcinare=48 (ÖAB).

Pentru identificare şi dozare se procedează în acelaşi fel ca la tinctura de cola. Conţinutul în alcaloizi este de 10% (ÖAB, Helv V, Franc) (Pol prevede 12%).

Intrebuinţări. Preparatele de cola acţionează ca un excitant nervos central datorită prezenţei cafeinei. Cantităţile mici de teobromină conferă o acţiune diuretică. Tinctura şi extractele de cola sînt indicate în stări de oboseală, depresiuni nervoase. Excitaţia centrilor nervoşi este urmată de o excitaţie cerebrală favorabilă muncii intelectuale şi activează imaginaţia. Prin excitaţia centrilor bulbari, tonifică circulaţia şi respiraţia. Preparatele de cola sînt utile în intoxicaţiile cu alcool sau morfină, atunci cînd există o stare de depresiune cardiacă şi respiratorie.

Doza: tinctura se administrează în poţiuni sau picături obişnuit asociată cu alte tincturi tonic-amare. 1 g=53 picături. La adulţi 2—10 g pe zi, la copii de la 3 ani în sus: 3—5 ani: 0,30 g o dată, 1 g în 24 de ore; 6—10 ani: 0,5 g o dată; 1,5 g în 24 de ore; 11—15 ani: 0,5 g o dată; 2,0 g în 24 de ore.

Extractul fluid: adulţi 1,5 g pe zi, la copii: 3—5 ani pînă la 0,10 g o dată, 0,30 g în 24 de ore; 6—10 ani 0,15 g o dată, 0,50 g pe zi.

Extractul uscat: 0,1—0,5 g pe doză.

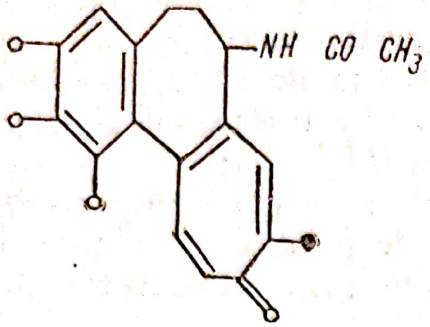
Preparate obţinute din colchic *(Semen Colchici)*

Din seminţele de colchic se prepară tinctura şi extractul uscat. Se întrebuinţează seminţele plantei *Colchicum autumnale* L., fam. *Liliaceae*. Seminţele de colchic conţin 0,25—0,80 g% alcaloizi, alcătuiţi din colchicină şi derivaţi care au fost studiaţi de F. Santavy şi T. Reichstein (422). Aceşti autori au separat o serie de substanţe la care au identificat nucleul benzocicloheptantropolonic şi altele care nu prezintă structura tropolonică.

Între produşii cu structură tropolonică sînt colchiceina (CI) şi colchicina, principalul alcaloid care este un compus triciclic constituit din-

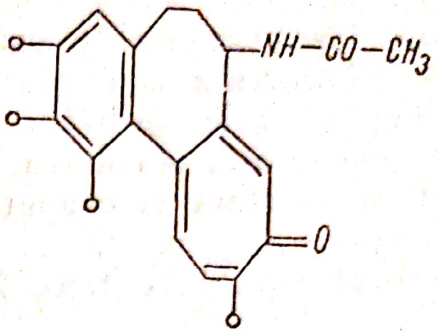
Scanned with OKEN Scanner

tr-un ciclu benzenic metoxilat condensat cu două cicluri a 7 atomi, un grup ceto- şi un grup α-enoleter al cărui azot face parte dintr-o grupare acetamidică (CII).



CI

Colchiceina



CII

Colchicina

În afară de colchicină (substanţa A) se mai află:

— N-formil-desacetil-colchicină (substanţa B);

— 2-demetil-colchicina (substanţa C);

— 3-demetil-colchicina (substanţa E), izomer cu substanţa C;

— N-metil-desacetil-colchicina (substanţa F) numită şi demecolcina sau colcamina;

— Colchicerina (substanţa G) este o asociere între colchicină şi substanţa F;

— Substanţa Ka, N şi R cu structură neprecizată;

— 3-demetil-N-desacetil-N-metilcolchicina (substanţa S);

— N-desacetil-N-metil-metilcolchiceina (substanţa Ta) denumită şi demecolceina;

— 2-demetil-N-desacetil-colchicina (substanţa U);

— colchicozidul, un glicozid natural al substanţei C.

În afară de aceşti derivaţi tropolonici seminţele de colchic mai conţin o serie de substanţe netropolonice denumite substanţa D (lumisubstanţa E), substanţa I (lumicolchicina I) şi substanţa J (lumicolchicina II).

Activitatea produselor de colchic variază foarte mult din mai multe cauze: perioada colectării, durata şi condiţiile de conservare.

Compoziţia produsului vegetal variază de la simplu la dublu în cursul maturării seminţelor; într-o perioadă de numai 40 de zile conţinutul seminţelor a scăzut de la 1,44% la 0,75% (423).

Tinctura de colchic *(Tinctura Colchici)*

Este oficializată de cîteva farmacopee: Helv V, Ceh II, Brit, Ned care o prepară prin percolarea seminţelor în proporţie de 10% cu alcool

diluat (Ceh, Ned) sau prin solubilizarea extractului uscat (Helv V) sau fluid (Brit) în proporţie de 10% în alcool diluat. Se prezintă ca un lichid limpede, galben, cu gust slab amar şi înţepător. D=0,890—0,901 (Ceh II, Ned).

Pentru identificare se folosesc următoarele reacţii:

— 1 ml tinctură se evaporă la consistenţa de sirop, reziduul se ia cu o picătură de acid clorhidric şi 1 ml apă. La tratare cu 2—3 picături reactiv Mayer soluţia se colorează în galben (Helv V);

— 1 ml tinctură se evaporă, reziduul se ia cu 5 picături de acid sulfuric concentrat şi un cristal de azotat de potasiu; se obţine o coloraţie violet-albastră care trece în portocaliu prin alcalinizare cu amoniac.

Determinarea cantitativă a colchicinei se face gravimetric (Brit, Helv V) sau iodometric (Ned), deoarece alcaloizii din colchic nu formează săruri cu acizii.

Determinarea gravimetrică se efectuează pe 200 g tinctură care se concentrează şi se purifică prin spălare repetată cu eter în prezenţa unei soluţii de sulfat de sodiu 20% (Brit) sau prin defecare cu acetat bazic de plumb (Helv V). Soluţia obţinută care conţine alcaloizii dizolvaţi în apă se tratează cu hidroxid de sodiu şi se extrage cu cloroform. Reziduul cloroformic conţine substanţe balast volatile, substanţe balast insolubile în apă acidulată, dar solubile în alcool şi alcaloizi de colchic solubili în apă acidulată.

Se încălzeşte reziduul la 100—110° şi se tratează cu alcool care se evaporă pentru a îndepărta balastul volatil şi se cîntăreşte reziduul (A). Se extrag alcaloizii cu apă sau apă slab acidulată cu acid clorhidric şi se reîncălzeşte reziduul care reprezintă balastul insolubil în apă (B). Diferenţa între A—B reprezintă alcaloizii.

R. Fischer şi H. Frank (424) purifică alcaloizii prin separare pe coloană de oxid de aluminiu şi eluare cu alcool 90°. Reziduul alcoolic este luat cu cloroform, trecut pe altă coloană şi eluat cu amestec alcool: cloroform (2:98). Reziduul obţinut se ia cu apă şi se evaporă la 80° pînă la sec, după care se cîntăreşte.

Ned separă alcaloizii şi o parte din substanţele balast prin agitarea cu cloroform a tincturii concentrate pe baie. Reziduul cloroformic îl extrage cu apă la cald şi împarte soluţia în două porţiuni. În prima porţiune se adaugă acid clorhidric şi se fierbe 50 de minute pentru a se realiza hidroliza acidă a colchicinei cînd ia naştere acidul acetiltrimetilcolchicinic (colchiceina), apoi se neutralizează cu hidroxid de sodiu, se adaugă 10 ml soluţie de hidroxid de bariu şi o cantitate precis măsurată de iod 0,1 N şi se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 N.

În a doua porţiune nu se efectuează hidroliza acidă, în care caz colchicina nemodificată nu consumă iod. Această a doua probă este

Scanned with OKEN Scanner

necesară pentru că totuşi există un consum de iod datorit prezenţei altor substanţe. Diferenţa între titrări reprezintă ml soluţie iod 0,01 N consumaţi (1 ml soluţie corespunde la 1,05 mg colchicină).

R. Dietzel şi W. Paul (425) propun următoarea dozare iodometrică: se separă alcaloizii ca la determinarea gravimetrică, reziduul cloroformic este tratat cu acid clorhidric 0,1 N, colchiceina rezultată este precipitată sub formă de poliiodură cu soluţie de iod-iodurat. Soluţia limpede separată se decolorează cu tiosulfat şi se titrează excesul de acid clorhidric cu hidroxid de sodiu 0,1 N.

1 ml HCl 0,1 N = 0,03992 g colchicină.

Tinctura de colchic conţine 0,03% alcaloizi (Brit). Ned prevede 0,04%, iar Helv V şi Ceh II 0,05% alcaloizi exprimaţi în colchicină.

Extractul fluid de colchic *(Extractum Colchici fluidum)*

Este oficializat în Brit şi se prepară prin epuizarea cu alcool 70°, prin percolare a seminţelor de colchic. Se separă 60 p. şi se continuă percolarea. Se concentrează restul de percolat la 60° pînă ce capătă consistenţa de extract moale şi se dizolvă în primul percolat. Se dozează alcaloizii şi se aduce la concentraţia prevăzută (0,30% alcaloizi) cu alcool 70°.

Este un lichid limpede, roşu-brun, cu gust înţepător şi amar.

Pentru identificare şi dozare se folosesc aceleaşi metode descrise la tinctura de colchic.

Extractul uscat de colchic *(Extractum Colchici siccum)*

Este oficializat în Helv V care-l prepară prin percolare cu alcool: apă (46:54), separînd 90 p. Restul percolatului se concentrează la siccitate, se dizolvă în primul percolat, se filtrează după menţinere timp de 48 de ore la rece (+7°) şi se concentrează la 20 părţi, se degresează cu eter de petrol, agitînd în 3 rînduri cu cîte 7,5 p. Se separă stratul apos, se dizolvă cantitatea de zahăr necesară pentru a se obţine un extract uscat cu titrul prevăzut şi se aduce la sec la presiune redusă.

Se prezintă sub formă de bucăţi sau pulbere galben-brună, cu miros slab caracteristic şi gust amar.

Determinarea cantitativă se efectuează gravimetric ca la tinctura de colchic. Extractul uscat de colchic conţine 0,50% alcaloizi exprimaţi în colchicină.

Scanned with OKEN Scanner

Intrebuinţări. Produsele de colchic sînt folosite în tratamentul acut al gutei, încă de acum 250 de ani. Mecanismul de acţiune nu este elucidat. Unii autori consideră că colchicina acţionează asupra sistemului nervos neurovegetativ (426). Aceiaşi autori arată şi o acţiune stimulantă corticosuprarenală care contribuie să accelereze şi să se intensifice acţiunea antiflogistică şi antinevralgică a medicamentului.

Alţi autori arată că efectul antigutos se datoreşte proprietăţii colchicinei de a determina o hiperemie a cartilajului articular şi al epifizei, modificînd circulaţia articulară (427). Administrate la timp, preparatele de colchic determină în cîteva ore dispariţia totală sau atenuarea simptomatologiei caracteristice atacului de gută.

Preparatele de colchic au şi acţiune antialergică în combaterea urticariei, pruritului, edemului Quincke, a unor eczeme.

Tratamentele cu colchic se fac gradat, evitîndu-se dozele maxime, deoarece produsele au o toxicitate marcată. De asemenea se va da atenţie deosebită dozării în cazurile în care tratamentul trebuie reluat.

In doze toxice, apar simptome de otrăvire colchicinică tipică manifestată prin vomismente, diaree, gastroenterită gravă, dureri ale regiunii dorsale şi ale încheieturilor, crampe musculare, tulburări vizuale şi de vorbire, hipertonie, greaţă, senzaţie de sete, arsuri, disfagie, tenesme, dispnee, cianoză, delir. Moartea poate surveni în 7 pînă la 48 de ore.

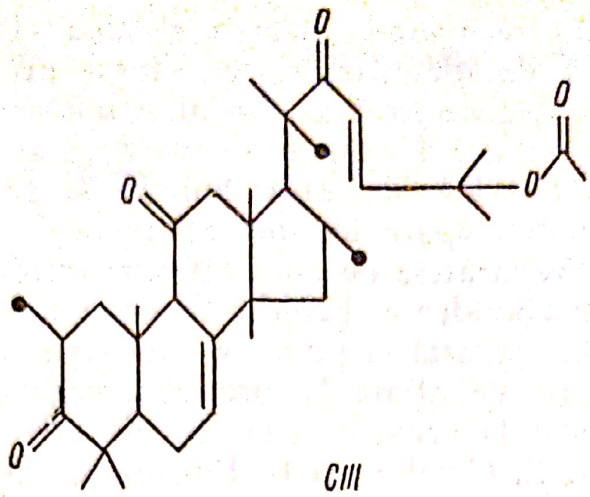
Doze: Tinctura: 10—30 de picături pe doză (dozele maxime 1,5 g odată, 5 g pe zi). Extractul fluid: 0,20 ml pentru odată, 0,60 ml în 24 de ore.

X Preparate obţinute din colocint *(Fructus Colocynthidis)*

Din colocint se prepară tinctura şi extractul uscat. Se folosesc fructele lipsite de epicarp de la planta *Cucumis Colocynthis* L. fam. *Curcubitaceae* (sin: *Citrullus Colocynthis Schrad*).

Fructele de colocint conţin un glicozid amar — colocintina ($C_{56}H_{84}O_{23}$) care prin hidroliză se dedublează în colocinteină, elaterină şi glucoză. Existenţa acestui glicozid este controversată, unii autori considerînd că nu este o substanţă unitară, ci un amestec de componente (428, 429). R. H. Siddigni (428) şi D. E. S. Rivet (429) au demonstrat prezenţa unui compus cu formula $C_{32}H_{44}O_8$ denumit cucurbitacina E sau α-elaterina (CIII) sub formă glicozidică. Mai conţin o fitosterină: citrulol, rezine, ulei gras, săruri ale acizilor citric, malic, acetic. Rezina, denumită şi β-elaterină, este considerată a fi substanţa care produce purgaţia.

Scanned with OKEN Scanner



CIII

α-Elaterina

Tinctura de colocint *(Tinctura Colocynthidis)*

Este oficializată în Helv V care o prepară prin dizolvarea a 30 g extract uscat de colocint în 970 g alcool 70°.

Se prezintă ca un lichid galben-brun cu gust foarte amar. Amestecat cu un volum egal de apă produce o opalescenţă slabă.

Pentru identificare se evaporă 2 picături de tinctură într-o capsulă de porţelan; după răcire se tratează cu 2 picături de acid sulfuric concentrat, apare o coloraţie roşie-portocalie.

Extractul uscat de colocint *(Extractum Colocynthidis siccum)*

Este oficializat în Helv V şi Ned care-l prepară prin dublă macerare: 2 zile cu 10 p. alcool 70° şi încă 2 zile cu 6 p. alcool 50° (Ned foloseşte la a doua macerare alcool 43°).

Raţiunea acestui mod de preparare constă în faptul că dacă extracţia se face numai cu alcool 70°, în produs trec şi rezinele care îngreuiază obţinerea unui extract uscat pulverizabil. A doua extracţie cu alcool mai diluat (43—50°) aduce în extract pe lîngă componentele active, şi un balast constituit din gume şi mucilagii care, la concentrare contribuie la realizarea unui extract uscat friabil.

Se prezintă sub formă de bucăţi sau pulbere galben-brună, cu gust amar, care, cu apa dă soluţii tulburi. Ned prevede ca 1 g extract dizolvat în 10 g apă să se clarifice la adăugarea de 10 g alcool.

Pentru identificare se triturează cu cîteva picături de acid sulfuric concentrat; apare o coloraţie galben-portocalie intensă.

Scanned with OKEN Scanner

L. David (430) recomandă pentru eliminarea substanţelor străine care jenează reacţia de identificare, următorul procedeu: se triturează extractul cu un amestec de oxid de calciu şi apă şi se aduce la sicitate, reziduul se dizolvă în 2 ml acid acetic concentrat şi se tratează cu o picătură de soluţie de clorură ferică. Soluţia se suprapune peste 2 ml acid sulfuric concentrat, apare un inel roşu.

Întrebuinţări. Preparatele de colocint sînt purgative drastice, caracterizate prin scaune abundente, lichide, datorite unei iritaţii puternice a mucoasei intestinale. Această acţiune se datoreşte complexului de substanţe, glicozide şi rezine aflate în produsul vegetal.

Este contraindicat la gravide şi la femeile care alăptează.

R. E. Faust, G. E. Cwalina şi E. Ramstadt (431) au studiat activitatea antineoplazică a numeroase fracţiuni din colocint obţinute prin cromatografie, dializă, schimbători de ioni şi cu solvenţi diferiţi, demonstrînd că această activitate este datorită rezinei care, în acelaşi timp este şi cea mai toxică fracţiune.

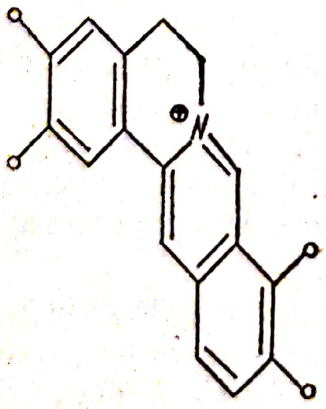
Doze: Tinctura: 1 g pentru odată; 3 g în 24 de ore.

Extractul uscat: 0,05 g pentru odată; 0,15 g în 24 de ore. Obişnuit se administrează 0,01—0,02 g pentru o doză asociat cu extract de aloe în pilule (1—4 pe zi).

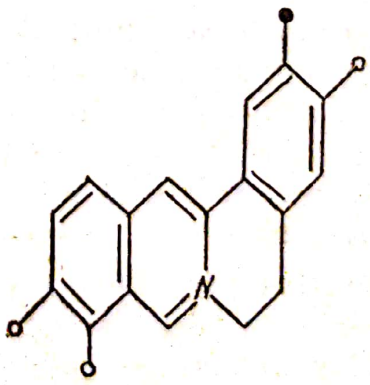
Preparate obţinute din colombo *(Radix Colombo)*

Din rădăcina de colombo se prepară tinctura, extractul uscat şi infuzia. Se foloseşte rădăcina plantei *Jateorrhiza S. Jatrorrhiza palmata* fam. *Menispermaceae* (sin. *Menispermum palmatum* Lamk, *Chasmanthera palmata* Baill, *Cocculus palmatus* Wall. D. C.).

Rădăcina de colombo conţine: a) 2—3% alcaloizi: palmatina (CIV), columbamina (CV) şi jatrorhizina, substanţe cu o structură analogă berberinei şi coridalinei;

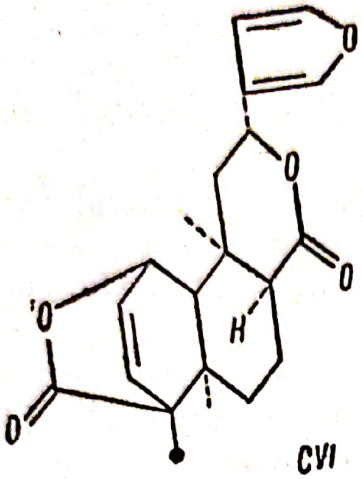


CIV
Palmatina



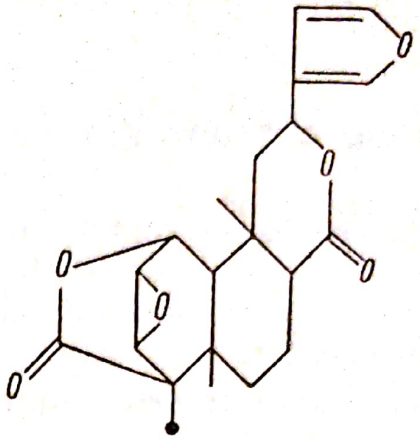
CV
Columbamina

b) substanțe amare: columbina (CVI), palmarina (CVII) și casmantina, prima fiind un diterpenoid (432).



CVI

Columbina



CVII

Palmarina

Tinctura de colombo *(Tinctura Colombo, Tinctura Calumbae)*

Este oficializată în FR VI și Helv V care o prepară prin macerarea rădăcinii de colombo pulverizată (sita V), în proporție de 20% cu alcool diluat. (Helv V extrage prin percolare). Este un lichid brun-verzui, cu gust foarte amar și slab aromat.

Pentru identificare se evaporă 5 ml tinctură, reziduul se ia cu 15 ml apă și se filtrează. În filtrat se adaugă 10 picături de acid clorhidric concentrat și apă de clor sau de brom sau clorură de var. Apare o coloratie roșie-portocalie trecătoare. La evaporare lasă un reziduu de 1,7% (Helv V).

Extractul uscat de colombo *(Extractum Calumbae siccum)*

Este oficializat în Ned care îl prepară prin percolare cu alcool 70° și evaporarea percolatului la sicitate. Se prezintă sub formă de bucăți galben-brune.

Infuzia de colombo *(Infusum Calumbae)*

Este oficializată în Ned și se prepară din drogul fin pulverizat, prin tehnica obișnuită. Nu se indică proporția de drog.

Intrebuințări: Amar, mucilaginos, folosit ca tonic, eupeptic, antidizenteric, în anorexii, tulburări gastrointestinale, diaree.

Scanned with OKEN Scanner

Doze: tinctura: 1—5 g pe doză;
extractul uscat: 0,1—0,5 g pe doză;
infuzia 5%: 2 g pe doză.

Preparate obținute din condurango *(Cortex Condurango)*

Din coaja de condurango se prepară tinctura, extractul fluid, vinul și infuzia sau decoctul de condurango. Se folosește coaja ramurilor plantei *Marsdenia Condurango* Reich fam. *Asclepiadaceae-Tylophoreae* (sin. *Gonolobus Condurango* Tiana).

Coaja de condurango conține 1,5% substanțe amare de natură glicozidică: condurangina. L. Zehner și colab. (433) și alți autori (434, 435) au separat din condurangină diverse substanțe: două genine, acid cinamic și un zahăr: condurangobioză constituit din d-glucoză și d-tevetoză.

Mai conține un tetraoxiciclohexen, o fitosterină: condurangosterină, esterul cinamic al β-amirinei, un ulei volatil, rezine etc.

Tinctura de condurango *(Tinctura Condurango)*

Este oficializată în FR VI și se prepară prin macerarea cu alcool 70° a coajei de condurango luată în proporție de 20%. Este un lichid brun, cu miros și gust caracteristic.

Pentru identificare se folosește reacția de precipitare la cald: 1 p. tinctură se diluează cu 4 p. apă, se obține un amestec tulbure care se filtrează. La încălzire soluția se tulbură, iar la răcire redevine limpede. Soluția tratată cu tanin dă un precipitat abundent.

Literatura indică pentru identificare reacția Keller-Kiliani pentru glicozide cînd se obține o colorație albastră.

Această reacție poate servi la determinarea cantitativă a condurangînei în preparatele galenice (436). L. Zehner, F. Wische și H. Wagner (437) propun o metodă de dozare gravimetrică bazată pe trecerea conduranginei în soluție cloroformică și precipitarea cu eter de petrol.

O altă metodă cu caracter orientativ determină cu aproximație conținutul în condurangină, bazîndu-se pe faptul că între volumul ocupat de precipitatul obținut prin tratare cu acid tanic și conținutul în condurangină există un paralelism. Acest volum reprezintă așa-numita „cifră Richter" (438) și este de 6 ori mai mare decît conținutul în condurangină.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de condurango (*Extractum Condurango fluidum*)

Este oficializat în FR VI, Helv, ÖAB, Ned, Jap, care îl prepară prin percolare cu alcool 30° (FR VI), 25° (ÖAB, Helv, Jap) sau 70° (Ned).

Epuizarea produsului vegetal se verifică cu reacţia de precipitare cu tanin. Jap umectează produsul vegetal cu amestec de alcool:apă:glicerol (3:5:2) şi apoi percolează cu alcool 25°. Soluţia extractivă este preparată în două faze, se obţine un percolat care se separă, iar restul percolatului se evaporă la 20 p. (FR VI) sau la sicitate (ÖAB, Helv) şi se amestecă cu prepercolatul; se aduce la 100 p. cu alcool de concentraţia care a servit la extracţie. Helv diluează extractul astfel ca la evaporare să lase un reziduu de 15% şi îi neutralizează parţial aciditatea cu hidroxid de sodiu.

J. Büchi şi I. Gantner (439) atrag atenţia asupra faptului că extracţia conduranginei cu alcool 25—30° este incompletă; de altă parte, chiar dacă se foloseşte alcool 70°, cînd randamentul extracţiei este de 94%, în extractul fluid nu se mai regăseşte decît 44%, deoarece în cursul evaporării prin modificarea concentraţiei alcoolice precipită o parte din condurangină, iar la amestecarea cu prepercolatul se produce o nouă precipitare a conduranginei din prepercolat.

F. Gstirner şi B. Berniker (384) au propus evacolarea.

Extractul fluid de condurango este un lichid limpede, brun, cu miros şi gust caracteristic de condurango. La amestecare cu 5 p. alcool dă un precipitat abundent. Este acid la turnesol. La evaporare lasă un reziduu de 15% (Helv). Ned prevede 16% reziduu la evaporare.

Pentru identificare se folosesc reacţiile descrise la tinctura de condurango. În plus Helv şi ÖAB prevăd şi o probă de spumificare: 2 picături extract fluid se diluează cu apă la 100 ml şi se agită într-un cilindru cu D=3 cm. După o oră de repaus trebuie să mai existe cel puţin un cerc de spumă.

Vinul de condurango (*Vinum Condurango*)

Este oficializat de Ned care îl prepară prin macerarea cu vin a cojii de condurango în proporţie de 10%. Este un lichid galben-brun.

Pentru identificare se amestecă cu un volum egal de apă şi se filtrează, soluţia se tulbură la încălzire.

Scanned with OKEN Scanner

Infuzia de condurango *(Infusum Condurango)*

Este oficializată de Ned şi alte farmacopee mai vechi în care se atrage atenţia asupra faptului că infuzia sau decoctul trebuie filtrat după răcire pentru a nu se îndepărta condurangina.

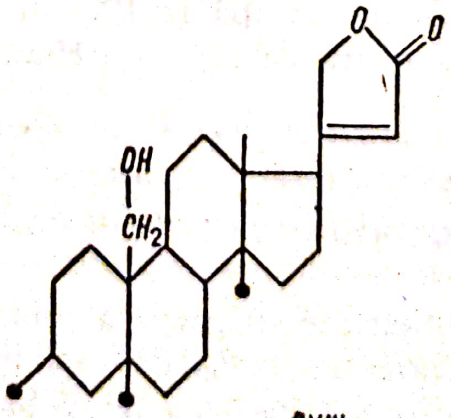
Datorită texturii sale dense, extracţia prin infuzare este incompletă; de aceea în practică se recurge la decocţie. Cu toate acestea datorită faptului că amidonul din produsul vegetal se umflă şi se transformă în cocă, extracţia este şi în acest caz incompletă. Un studiu comparativ al randamentelor de extracţie realizate prin diferite procedee a arătat că cea mai bună extracţie se obţine prin macerare timp de 14 ore (85% faţă de 65% infuzia şi 56% decoctul direct pe flamă). Din acest motiv F. Gstirner şi colab. (384) propun prepararea infuziei sau a decoctului prin solubilizarea în apă a unui extract fluid standardizat.

Intrebuinţări. Preparatele de condurango sînt folosite ca tonic amar în dispepsii, afecţiuni gastrice dureroase şi în anemii cronice.

Doze: tinctura: 5—15 g pe zi.
Extractul fluid: 2 ml pe doză, 6 ml pe zi.
Vinul: cîte un păhărel la mese.
Infuzia 4%: 100 g pe doză.

Preparate obţinute din convalaria *(Herba Convallariae, Flores Convallariae)*

Din iarba de convalaria se prepară tinctura de convalaria. Se folosesc frunzele şi florile sau numai florile (Helv) plantei *Convallaria majalis* fam. *Liliaceae*. Iarba de convalaria conţine 0,1% glicozide totale; glicozide ale k-strofantidinei (X); convalatoxina (un ramnozid al k-strofantidinei), convalozidul (un glucoramnozid al k-strofantidinei), deglucocheirotoxina, glucoconvalozidul, valarotoxina, majalozidul; şi ai strofantidolului (CVIII): convalataxolul, convalataxolozidul şi convalamarina.



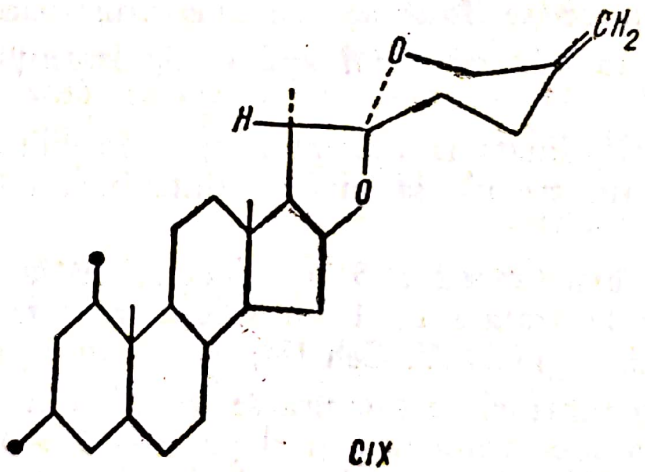
CVIII
Strofantidolul

Scanned with OKEN Scanner

Convalatoxina: strofantidină + 1-ramnoză.
Convalozidul: strofantidină + 1-ramnoză + d-glucoză.
Deglucocheirotoxină: strofantidină + d-gulometiloză.
Glucoconvalozidul: strofantidină + 1-ramnoză + 2 d-glucoză.
Convalataxolul: strofantidol + 1-ramnoză.
Convalatoxozidul: strofantidol + 1-ramnoză + d-glucoză.

Aceste glicozide se găsesc răspîndite în toate organele plantei, unele se găsesc mai ales în flori (convalamarina, în proporţie de 2%), altele în seminţe (convalozidul), majoritatea în frunze. În timp ce unele glicozide sînt lipsite de activitate cardiotoxică (convalamarina), altele sînt mult mai active decît digitoxina (convalatoxina). După A. Karrer (440) ar fi de 10 ori mai activă, iar după M. Hans (441) este de 16 ori mai toxică pe auriculul izolat.

A. Fieser şi L. Jacobson (442) arată că agliconul convalotoxinei este identic cu strofantidina, fapt confirmat şi de T. Reichstein şi E. Katz (443). Aceşti autori arată că componenta glucidică este 1-ramnoza ceea ce deosebeşte de cimarină. Mai conţine convalarina (convalamarogenina) (CIX) o saponină neutră (441).



CIX

Convalamarogenina

După R. Jaretzki şi J. H. Simon (444) produsul vegetal prezintă o variaţie de activitate de la 5 000 la 15 000 U.B (unităţi broască), de aceea este necesar ca să fie standardizat. Aceşti autori recomandă ca uscarea să se facă la 110° timp de 30—120 de minute, iar umiditatea să nu depăşească 3%. De altă parte H. Ström (445) recomandă alcoolatura preparată din produsul proaspăt care să aibă 5 000 U.B.

P. Sillani (446) recomandă stabilizarea produsului vegetal proaspăt prin tratare timp de 2 minute cu vapori de apă la 1/4 atü sau timp de 3 minute cu vapori de alcool la 1/2 atü. Drogul se usucă apoi repede la 60—65°.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de convalaria (*Tinctura Convallariae*)

Este oficializată în mai multe farmacopee (Ceh II, Pol, Sov IX, ÖAB, Helv V) care o prepară prin percolarea cu alcool diluat a ierbei de convalaria standardizată (Sov IX, Pol, ÖAB), luată în proporţie de 10% (ÖAB foloseşte proporţia de 22%). Tinctura se completează la 100 ml sau la un anumit titlu (Sov IX prevede 10,5—13,4 unităţi broască (U.B.); ÖAB diluează tinctura pînă ce 1 ml corespunde la 0,20 g produs vegetal standardizat).

G. A. Vaissman, M. I. Gurevici, J. Ss. Skwirska şi W. Ja. Gorodinska (447) au preparat tinctură de convalaria prin ultrasonare cu 8 000 KHz timp de o oră. Produsul realizat nu a prezentat nici o deosebire în ce priveşte activitatea biologică faţă de tinctura preparată prin percolare.

Tinctura de convalaria se prezintă ca un lichid brun-verzui, cu miros caracteristic şi gust la început dulceag, apoi amar. D = 0,895—0,950 (Ceh II); 0,900—0,910 (ÖAB); 0,910 (Sov IX); 0,906—0,916 (Pol). Concentraţia alcoolică este cuprinsă între 64—69°. La evaporare lasă un reziduu de 2% (Ceh II); 2,4—2,8% (Pol); 2,6% (Helv V).

Pentru identificare se folosesc reacţiile următoare:

— 2 ml tinctură dau cu 1 ml apă o opalescenţă verde-murdară (Helv, Sov);

— 1 ml tinctură diluată la 100 ml se agită în cilindru cu D = 3 cm; după o oră de repaus trebuie să mai prezinte încă un inel de spumă, saponine (Helv V, Ceh II);

— reziduul la evaporarea a 5 ml tinctură se ia cu 5 ml apă şi soluţia se filtrează; la tratare cu 1 ml soluţie acid tanic, se formează un precipitat (glicoside) (Helv V, Ceh II);

— reziduul a 5 picături de tinctură se amestecă cu 1—2 picături de soluţie de dimetilaminobenzaldehidă şi după 5—10 secunde se tratează cu 1—2 picături de hidroxid de sodiu, soluţia virează în roz (Sov IX).

Pentru determinarea activităţii Sov IX, Pol şi ÖAB prevăd controlul biologic.

H. Schindler (448) recomandă următorul procedeu pentru determinarea chimică a glicosidelor din preparatele de convalaria: 50 g tinctură se evaporă la 50°, reziduul se ia cu 100 ml alcool şi se agită de 2—3 ori cu cîte 150 ml cloroform pentru îndepărtarea balastului. Faza apoasă care conţine glicozidele se agită de 5 ori cu cîte 200 ml amestec cloroform: alcool absolut (1:1). Se menţine raportul între apă:cloroform:alcool (1:1:1) neschimbat în cursul extracţiei. Se evaporă în vid fracţiunile cloroform:alcool, iar reziduul se aduce cu metanol la 50 ml. 1 ml soluţie se diluează cu 3 ml metanol diluat şi se tratează cu 2 ml soluţie acid

Scanned with OKEN Scanner

3,5-dinitrobenzoic 2% și 2 ml hidroxid de potasiu N și se fotometrează imediat la 530 nm.

Alte metode de dozare folosesc reacțiile clasice ale glicozidelor: reacția Baljet și reacția Liebermann-Burchardt. Reacția Baljet se bazează pe reacția grupei metilen acidă a ciclului lactonic din aglicon cu acidul picric a cărui culoare trece din galben în portocaliu intens. Deoarece reacția este dată și de alcool, tinctura este debarasată de alcool prin evaporare și reluare cu apă, este defecată cu o soluție de acetat de plumb, neutralizată cu acid acetic și centrifugată. În soluția clară se precipită ionii de plumb cu sulfat de sodiu și din nou se centrifughează. Soluția astfel purificată de substanțele balast este supusă reacției, amestecînd 15 ml soluție cu un volum egal de reactiv: soluție acid picric 1%: hidroxid de sodiu 10% (95:5). Se determină extincția și se compară cu aceea a unei soluții de convalatoxină (449).

Reacția Liebermann-Burchardt se bazează pe coloratia verde a sterolilor în soluție cloroformică la tratare cu anhidridă acetică și acid sulfuric. Rezultatele obținute sînt în limite de ±10% și depind de puritatea soluției cloroformice de glicozide. Se procedează cum s-a arătat mai înainte la defecare cu acetat de plumb, iar soluția apoasă este extrasă cu cloroform într-un perforator timp de 12—16 ore, se adaugă puțin carbonat de calciu și se evaporă cloroformul. Reziduul de carbonat de calciu și convalatoxină trebuie să fie alb. Se tratează apoi cu 15 ml reactiv Liebermann (5 ml anhidridă acetică; 5 ml cloroform; 0,5 ml acid sulfuric) și se determină extincția. Se compară cu un etalon de convalatoxină (449).

Tinctura de convalaria se reanalizează după 1 an. În cursul conservării culoarea verde-brună trece în brun.

Întrebuințări. Preparatele de convalaria au o acțiune cardiotonică asemănătoare strofantinei-k și sînt utilizate în U.R.S.S. din cele mai vechi timpuri.

Principalele indicații ale preparatelor de convalaria sînt următoarele: insuficiență cardiacă ușoară sau medie, precum și în tratamentele prelungite ale formelor cronice cînd este necesară o terapie lipsită de acțiuni secundare; în tulburări de conductibilitate a stimulilor și alte tulburări nervoase ale activității cardiace, în leziuni cardiace la sportivi; în insuficiența aortică și mitrală, în infarct cardiac și în scleroza coronarelor. Se recomandă de asemenea la bătrîni cu forme bradicardice de insuficiență cardiacă.

Sînt contraindicate în infarct miocardic recent, la bolnavii decompensați, cu stază pulmonară, la bolnavii cu gastroenterite catarale, cu afecțiuni acute ale ficatului, rinichiului și splinei, în degenerescență grasă a miocardului.

Scanned with OKEN Scanner

R. Jaretzki şi H. J. Simon (444) atrag atenţia asupra instabilităţii tincturii de convalaria care în 6 luni a scăzut de la 1 400 U.B. la 1 300 U.B. şi după 15 luni la 700 U.B. Dacă drogul a fost stabilizat tinctura se menţine practic nemodificată timp de 1 an (450).

În infuzia de convalaria, glicozizii se menţin nemodificaţi cel puţin 3 săptămîni.

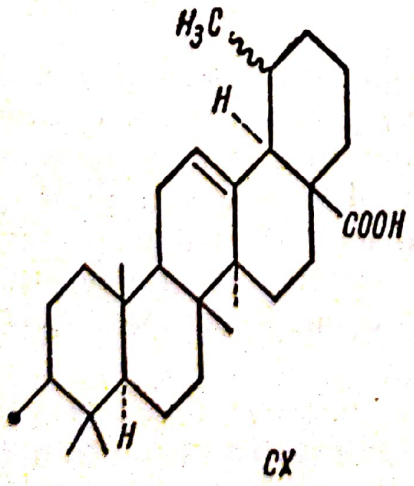
Z. Obszewski, H. Bujar şi L. Wendt (451) arată că tinctura de convalaria este conservabilă 1 an, menţinîndu-şi activitatea (verificată biologic pe broască).

Doze: tinctura (cu 10 u.e.p./g):2,0 g pe doză; 6,0 g pe zi.

Preparate obţinute din crateg *(Fructus et flores Crataegi)*

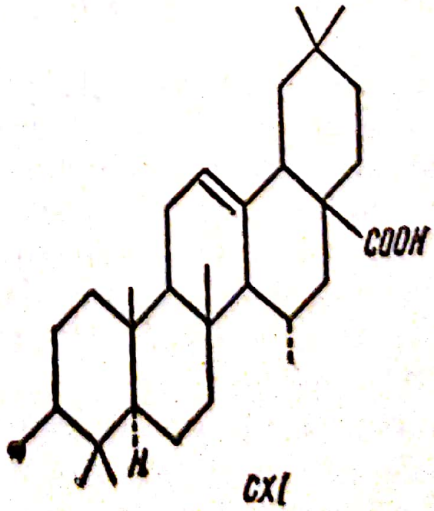
Din crateg se prepară tinctura şi extractul fluid. Se folosesc sumităţile florale sau fructele plantei *Crataegus Oxycantha* (L), Jacq, *Crataegus monogyna* Jacq, *fam. Rosaceae.*

Florile de crateg conţin un complex de substanţe active: acid crategic ($C_{32}H_{52}O_4$), crategolactona, crategosapogeninele α şi β (de natură triterpenică), acid ursolic (CX), acid oleanolic (CXI), β-sitosterilglicozidul (CXII), acid crategolic (derivat de la β-amirină), acid acantolic şi acid neotegolic. Ultimii 5 acizi triterpenici (carboxitriterpene) se află răspîndiţi în proporţie egală atît în frunze, cît şi în florile de crateg (1,4%). Florile de crateg mai conţin şi unii compuşi flavonici: un glicozid flavonolic-iperina, ramnozizii: vitexina (CXIV) şi izovitexina (CXIII), quercitina şi alţii. Se mai găseşte şi un derivat hepatoxiflavon-biozid cu acţiune cardiotonică.



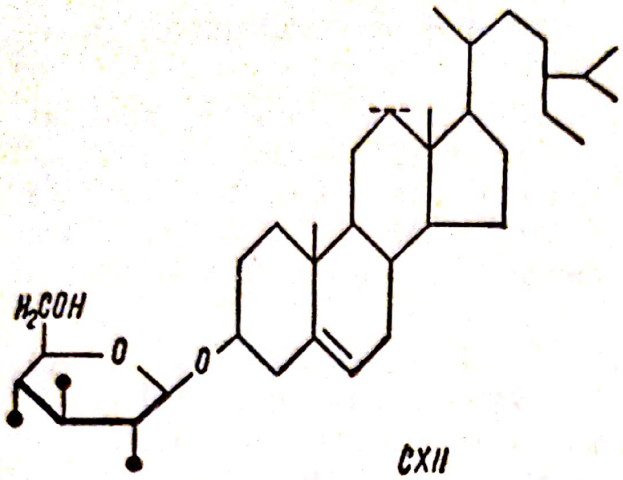
CX

Acidul ursolic



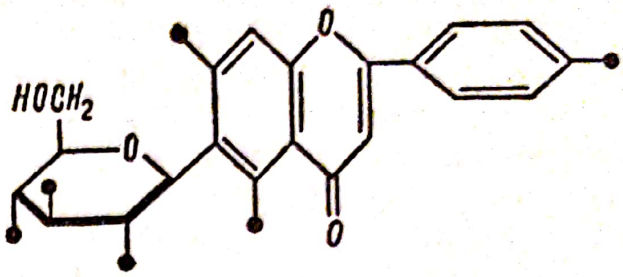
CXI

Acidul oleanolic



CXII

β-*Sitosterilglicozidul*

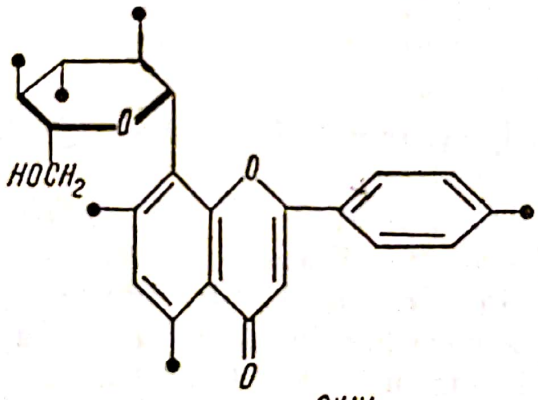


CXIII

Izovitexina

După H. Schindler (452) şi R. Tschesche şi R. Fugmann (453) crategus lactona nu este o substanţă unitară, ci este constituită dintr-un amestec de sapogenine.

Fructele de crateg au o compoziţie analogă (carboxitriterpene, flavonoizi, aminoalcani) (FR VIII).



CXIV

Vitexina

Tinctura de crateg *(Tinctura Crataegi)*

Este oficializată în FR VII, Franc, care o prepară prin macerarea (FR VII) sau percolarea (Franc) florilor luate în proporţie de 20% cu alcool 60°.

Tinctura de crateg se prezintă ca un lichid brun-gălbui, cu gust amar, care se tulbură la amestecare cu un volum egal de apă.

Pentru identificare se pot folosi următoarele reacţii:

— 2—3 picături tinctură se diluează cu 5 ml apă şi se tratează cu o picătură de clorură ferică, apare o coloraţie verde-cenuşie;

— 1 ml tinctură se amestecă cu 1 ml soluţie permanganat de potasiu 0,1 N se formează un precipitat negru-brun;

— se cromatografiază ascendent în paralel: tinctura de analizat şi o tinctură preparată în laborator, folosind ca developant n-butanol:acid acetic (4:1) şi ca revelator soluţia cloroformică de triclorură de stibiu 5%. Apar spoturi galbene cu Rf=0,45—0,55 şi 0,60—0,70. Dacă se foloseşte pentru revelare soluţie de clorură de aluminiu, apar numai două spoturi galbene cu Rf=0,45 şi 0,70.

Pentru identificarea cromatografică a sapogeninelor s-au propus şi alţi solvenţi sau revelatori: A. Denoël (454) foloseşte hîrtia Whatman nr. 1, amestecul de izobutanol:apă:acid acetic (5:5:1) sau acetat de etil:apă (15:1) şi pentru revelare: soluţia 5% clorură de stibiu (fluorescenţă verde), reacţia Hesse-Salkowski (violet) şi reacţia Rosenheim cu acid tricloracetic (verde). Dependent de solvent Rf=0,18—0,24 respectiv 0,94—1. Pentru dozarea sapogeninelor H. Schindler (721) propune o metodă gravimetrică: se extrage produsul cu eter, reziduul eteric se dizolvă în eter: metanol (3:1), se trece prin cărbune pînă se obţine un filtrat incolor (filtrul G-3) şi se evaporă la sicitate, apoi se cîntăreşte. Dacă produsul nu a fost degresat se efectuează o degresare anterioară cu eter de petrol.

Extractul fluid de crateg *(Extractum Crataegi fluidum)*

Este oficializat în FR, Sov şi Franc şi se prepară prin percolare cu alcool 70° (FR) sau alcool 45° (Franc) a fructelor (FR) sau florilor de crateg (Franc). Se prezintă ca un lichid roşu-brun, cu gust uşor iute şi care se tulbură la amestecare cu 2 p. apă. La evaporare lasă un reziduu de 15% (FR). Franc prevede 14—20%.

Pentru identificare Franc prevede să se efectueze în paralel cromatograma, atît a extractului fluid de analizat, cît şi a unui extract preparat în laborator — aşa cum s-a arătat la tinctura de crateg.

FR prevede pentru identificare următoarele reacţii:

— o picătură de extract fluid se diluează cu 10 ml apă şi se tratează cu o picătură de soluţie de clorură ferică, apare o coloraţie verde-cenuşie;

— 0,5 g extract fluid se diluează cu 15 ml apă, se tratează cu 1 ml reactiv Fehling şi se încălzesc la fierbere, se formează un precipitat roşu-brun;

— 0,5 g extract fluid se diluează cu 15 ml apă, se tratează cu 1 ml permanganat de potasiu N şi se lasă 15 minute în repaus, se formează un precipitat negru-brun.

Scanned with OKEN Scanner

FR precizează că extractul fluid de crateg se poate prepara şi din flori cînd are culoare brun-verzuie.

Întrebuinţări: Preparatele de crateg sînt folosite ca reglator cardiovascular, ca vasodilatator general şi îndeosebi al coronarelor, util în terapia anginei pectorale, ca modificator al trofismului cardiac şi hipotensiv. Prezintă o acţiune de potenţare a produselor digitalice. Manifestă o acţiune sedativă, în special în stări de emotivitate excesivă. Acţiunea se datoreşte complexului de substanţe prezente.

Doze: tinctura se administrează asociată cu tinctura de valeriana, pasiflora în doze de 1—1,5 g (doza pe zi poate ajunge la 3—6 g).

Extractul fluid: 10—15 picături de trei ori pe zi (0,60—1,2 g pe zi).

Preparate obţinute din crocus (*Stigmata Croci*)

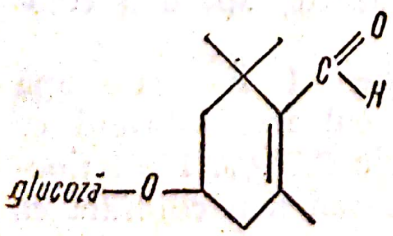
Din stigmatele de crocus se prepară tinctura de crocus.

Se folosesc stigmatele cu urme de stiluri ale florilor plantei *Crocus sativus* L. fam. *Iridaceae.*

Stigmatele de crocus conţin, după E. Kühn şi L. Winterstein (455) o substanţă primară de natură glicozidică: protocrocina care prin oxidare se scindează în două molecule de picrocrocină (CXV) şi o moleculă de crocină. Picrocrocina se află în proporţie de 4% şi este un glicozid amar care la hidroliză se scindează în 4-oxi-β citral şi glucoză.

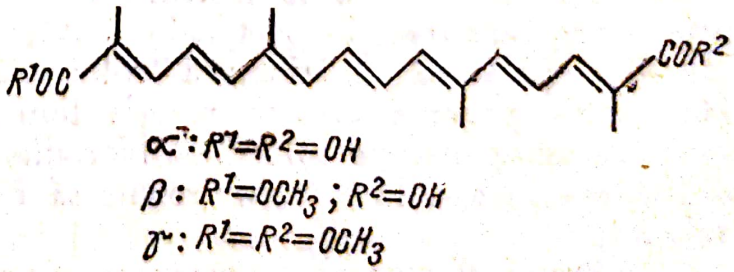
Prin pierderea unui grup OH — ia naştere o aldehidă: safranal, care se găseşte şi în stare liberă.

Crocina este un glicozid colorat în galben, prin hidroliză dă un zahăr: crocoza pe care L. Karrer (456) l-a caracterizat ca o gentiobioză şi crocetina, un acid dicarboxilic carotenoid. Există trei crocetine (CXVI): α-crocetina (crocetina stabilă), β-crocetina (metilcrocetina) şi γ-crocetina (dimetilcrocetina). Stigmatele de crocus mai conţin şi alte substanţe colorante: licopina (CXVII) şi zeaxantina (CXVIII), precum şi 0,8—1% ulei volatil care conţine între altele cineol şi pinen.



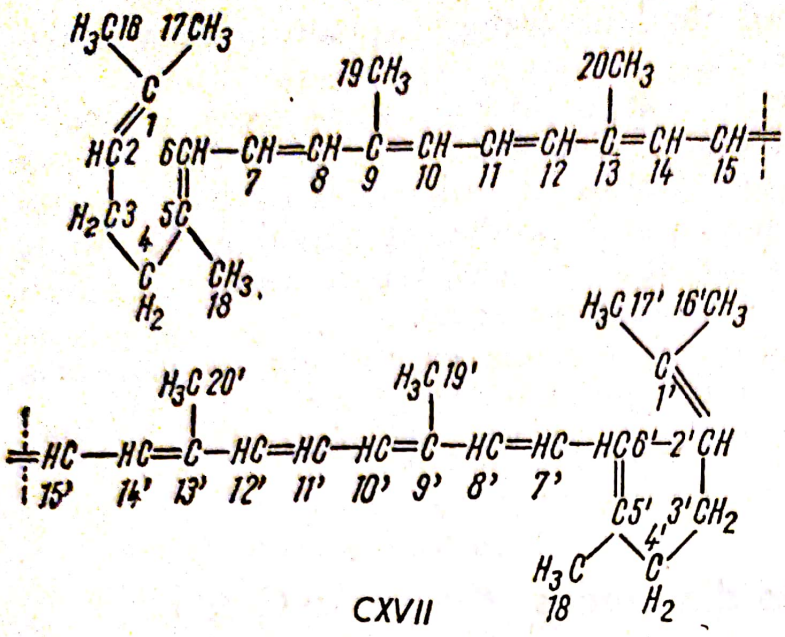
CXV

Picrocrocina

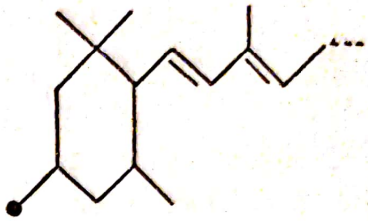


CXVI

α, β, γ-Crocetina



CXVII
Licopina



CXVIII
Zeaxantina

Tinctura de crocus *(Tinctura Croci)*

Este oficializată în FR, Helv V, Franc, care o prepară prin percolarea (FR) sau macerarea cu alcool 70° (Franc foloseşte alcoolul 80°) a stigmatelor de crocus luate în proporţie de 10%.

Tinctura de crocus se prezintă ca un lichid limpede, roşu-portocaliu, cu miros şi gust caracteristic.

Se amestecă cu alcoolul diluat sau glicerolul, dînd soluţii limpezi; cu un volum egal de apă se tulbură.

La evaporare lasă un reziduu de 3,6% (FR) pînă la 4,5% (Helv). Franc prevede 4,4%.

Pentru identificare se folosesc următoarele reacţii:

— 0,5 ml tinctură se evaporă la sicitate, reziduul se tratează cu două picături acid sulfuric şi o picătură acid fosforic; apare o coloraţie albastră, care trece în roşu-violet, apoi în roşu-brun (FR);

— 0,5 ml tinctură se tratează cu 1 ml acid azotic, apare o coloraţie verde, care trece în portocaliu (FR);

— 1 picătură de tinctură colorează în galben 1 litru de apă (Helv). FR prevede această reacţie limitativă de culoare, folosind ca etalon de comparaţie o soluţie de bicromat de potasiu 0,05%. 1 ml tinctură diluat cu apă la 100 ml trebuie să fie identică sau mai colorată ca etalonul;

— Franc efectuează o separare cromatografică pe hîrtie, folosind ca solvent amestecul n-butanol: acid acetic (4:1). După developarea şi uscarea cromatogramei apar două spoturi brune-roşii cu Rf=0,3—0,4.

Scanned with OKEN Scanner

După revelare cu soluția de triclorură de aluminiu și examinare în lumina U.V. apare un alt spot cu Rf=0,25 și fluorescență galbenă.

Întrebuințări. Tinctura de crocus, în doze mici, este un stimulator al sistemului nervos, stomahic amar, slab analgezic periferic, sedativ al tusei prin acțiunea sa asupra terminațiilor vagale. În doze mari este narcotică și congestivă a sistemului nervos, emenagogă prin acțiune directă asupra miometrului.

După A. Pic și S. Bonnamour (457) acțiunea emenagogă ca și acțiunea excitantă sau deprimantă asupra sistemului nervos, se datorește uleiului volatil. H. Leclerc (339) arată că tinctura de crocus exercită asupra uterului o acțiune sedativă, recomandînd utilizarea sa în dismenorei dureroase.

Este indicată de asemenea în stimularea apetitului la convalescenți anemici, dispeptici.

Este contraindicată în sarcină, putînd provoca metroragii și chiar avort.

Doze: tinctura de crocus se administrează fie ca atare, fie asociată cu alte tincturi (China, colombo, condurango) cîte 40 pînă la 50 de picături în vin sau apă cu jumătate de oră înaintea meselor; doza maximă este de 10 g.

Prin conservare prelungită și sub influența luminii, tinctura de crocus devine mai deschisă la culoare.

Degetel roșu

Preparate obținute din digitala purpurie *(Folium Digitalis)*

Din digitala purpurie se prepară tinctura, extractul uscat și infuzia. Se folosesc frunzele plantei *Digitalis purpurea* L, fam. *Scrofulariaceae — Rinantoideae — Digitaleae.* Frunzele de digitală conțin numeroși glicozizi sterolici care se diferențiază după nucleul care stă la baza geninei.

A. Glicozide cardiotonice cu nucleu cardenolidic cu 23 atomi de carbon.

B_1. Glicozide necardiotonice din grupa digitanol cu nucleu sterolic cu 21 atomi de carbon.

B_2. Glicozide necardiotonice din grupa saponinelor cu nucleu spirostanic cu 27 atomi de carbon.

Glicozidele cardiotonice se pot împărți în trei grupe:

A_1 — Glicozide derivate de la purpurea glicozidul A.

A_2 — Glicozide derivate de la purpurea glicosidul B.

A_3 — Glicozide derivate de la glucogitaloxină.

Aceste glicozide denumite și glicozide primare sînt constituite din geninele respective: digitoxigenina, gitoxigenina, și gitaloxigenina, legate

de 3 molecule de digitoxoză și o moleculă de glucoză. Sub acțiunea enzimei digipurpidaza se pierde într-o primă fază o moleculă de glucoză dînd trei glicozide secundare, respectiv: digitoxina, gitoxina și gitaloxina. Prin hidroliză acidă aceste glicozide secundare pot pierde cele trei molecule de digitoxoză pentru a produce geninele corespunzătoare amintite.

Aceste genine se găsesc și în produsul vegetal ca elemente intermediare de biosinteză ale glicozidelor, făcînd trecerea prin glicozide secundare la glicozide primare.

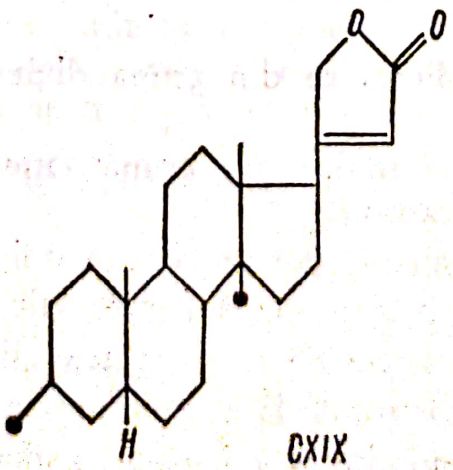
Cele expuse mai sus pot fi prezentate sinoptic, precum urmează:

Glicozide primare:	Purpurea glicozid A	Purpurea glicozid B	Glucogitaloxina
	—1 mol glucoză	—1 mol glucoză	—1 mol glucoză
Glicozide secundare:	Digitoxina	Gitoxina ←	Gitaloxina
	—3 mol digitoxoză	—3 mol digitoxoză	—3 mol digitoxoză
Genine:	Digitoxigenina	Gitoxigenina	Gitaloxigenina (Formilgitoxigenina)

Numărul glicozidelor cardiotonice este mult mai mare deoarece, deși genina rămîne aceeași, numărul și natura moleculelor de zaharuri poate varia, glucoza putînd fi înlocuită de gentiobioză, celobioză, fucoză sau digitaloză, sau putînd să lipsească complet.

Moleculele de digitoxoză pot lipsi complet sau parțial, numai una sau două. R. Benigni, C. Capra și P. E. Cattorini (458) prezintă tabelar glicozidele cardiotonice, precum urmează:

Glicozide ale digitoxigeninei (CXIX)



CXIX

Digitoxigenina

Scanned with OKEN Scanner

Purpurea glicozid A (sin. Desacetillanatozid-A, Desacetildigilanid A) → Digitoxigenina + 3-D-digitoxoză + 1D-glucoză

Digitoxina (sin. Digitoxid, Digitalina Nativelle) → Digitoxigenină + 3D-digitoxoză

Digitoxigenina bistigitoxid → Digitoxigenina + 2 D-digitoxoză

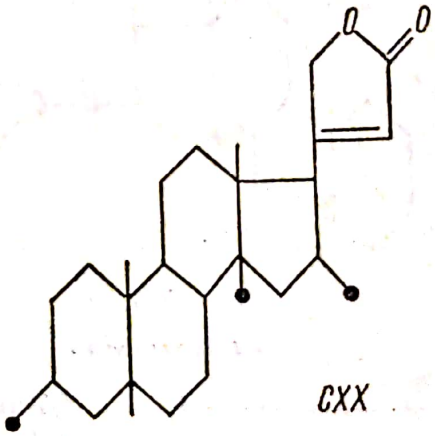
Digitoxigenina mono digitoxosid → Digitoxigenina + 1 D-digitoxoză

Odorozid H → Digitoxigenina + 1 D-digitaloză

Glucodigifucozid → Digitoxigenina + 1 D-fucoză + 1 D-glucoză

Digiprozid → Digitoxigenină + 1 D-fucoză

Glicozide ale gitoxigeninei (CXX)



CXX

Gitoxigenina

Purpurea glicozid B (sin: Desacetillanatosid B, Desacetildigilanid B) → Gitoxigenină + 3 D-digitoxoză + 1 D-glucoză

Gitoxina (sin: Gitoxosid) → Gitoxigenină + 3 D-digitoxoză

Gitoxigenina bisdigitoxozid → Gitoxigenina + 2 D-digitoxoză

Gitoxigenina monodigitoxosid → Gitoxigenina + 1 D-digitoxoză

Scanned with OKEN Scanner

Gitostin ⟶ Gitoxigenina + 1 D-digitaloză + 1 celobioză

Neogitostin ⟶ Gitoxigenina + 1 D-digitaloză + 1 gentiobioză

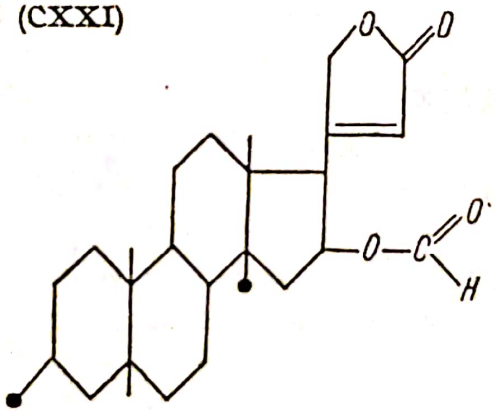
Digitalinum verum ⟶ Gitoxigenina + 1 D-digitaloză + 1 D-glucoză

Strospezid (sin: Desglucodigitalinum verum) ⟶ Gitoxigenina + 1 D-digitaloză

Glucogitofucozid ⟶ Gitoxigenina + 1 D-fucoză + 1 D-glucoză

Gitorina ⟶ Gitoxigenina + 1 D-glucoză

Glicozide ale gitaloxigeninei (CXXI)



CXXI

Gitaloxigenina

Glucogitaloxina (formil purpurea glicosid B) ⟶ Gitaloxigenina + 3 D-digitoxoză + 1 D-glucoză

Gitaloxina (16-formilgitoxina) ⟶ Gitaloxigenina + 3 D-digitoxoză

Gitaloxigenina bisdigitoxosid ⟶ Gitaloxigenina + 2 D-digitoxoză

Gitaloxigenina monodigitoxosid ⟶ Gitaloxigenina + 1 D-digitoxoză

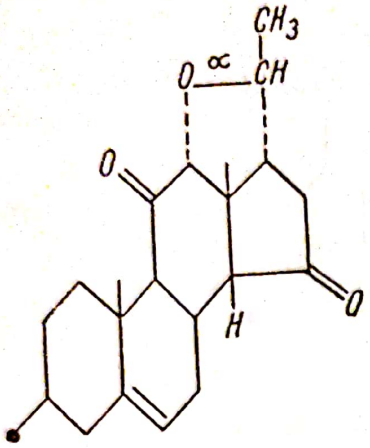
Glucoverodoxina (formil digitalinum verum) ⟶ Gitaloxigenina + 1 D-digitaloză + 1 D-glucoză

Verodoxina (16-formil strospezid) ⟶ Gitaloxigenina + 1 D-digitaloză

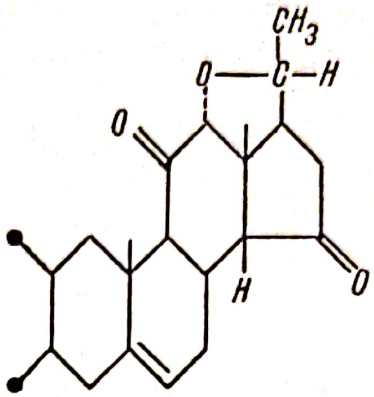
Scanned with OKEN Scanner

Glicozidele necardiotonice:

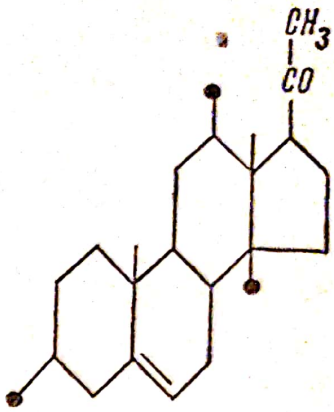
a) *Glicozide digitanolice* (CXXII—CXXVI)



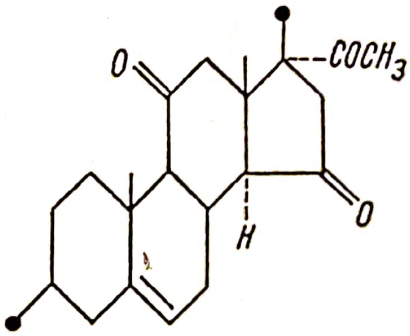
CXXII
Diginigenina



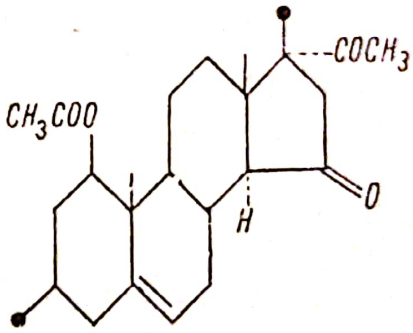
CXXIII
Digifologenina



CXXIV
Digipurpurogenina



CXXV
Digiprogenina

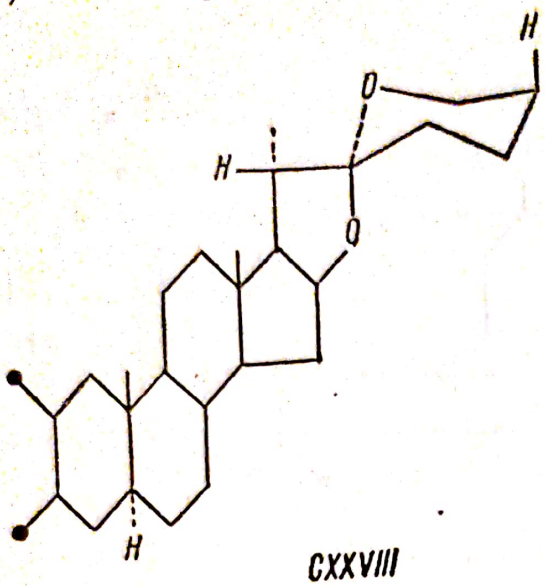


CXXVI
Digacetigenina

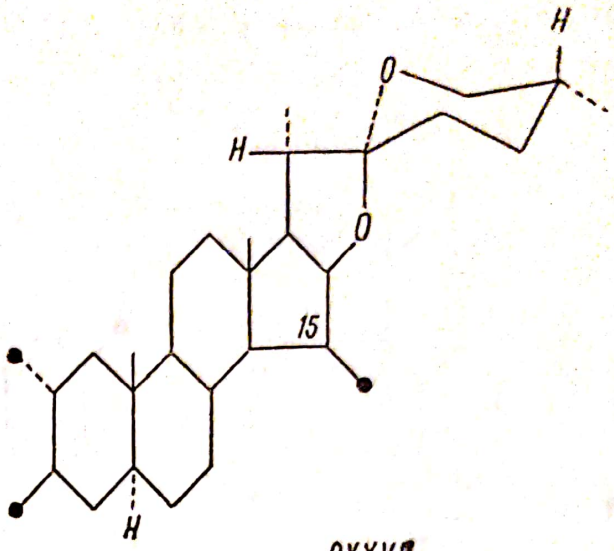
Diginina ——→	Diginigenina + 1 D-diginoza
Digitalonina ——→	Diginigenina + 1 D-digitaloză
Digifoleina ——→	Digifologenina + 1 D-diginoză
Lanafoleina ——→	Digifologenina + 1 D-oleandroză
Digipurpurina ——→	Digipurpurogenina + 3 D-digitoxoza
Digipronina ——→	Digiprogenina + 1 D-digitaloză
Purpurina ——→	Aglicon: $C_{21}H_{32}O_4$
Digacetinina ——→	Digacetigenina + 3 D-digitoxoză + 1 acid acetic

Scanned with OKEN Scanner

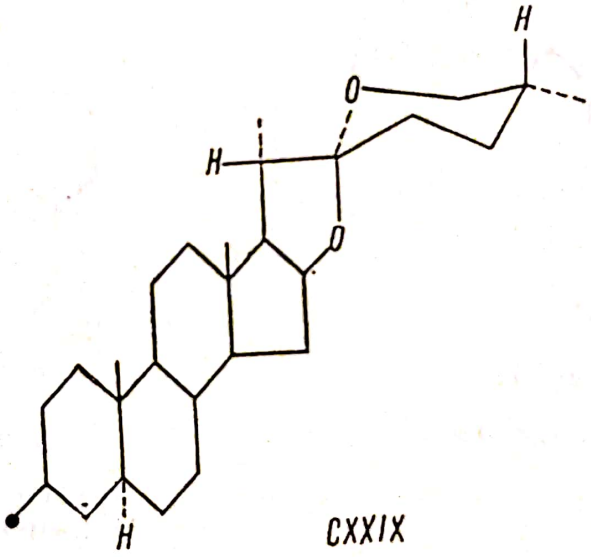
b) *Glicozide saponinice*: (CXXVII—CXXIX)



CXXVIII
Digitogenina



CXXVII
Gitogenina



CXXIX
Tigogenina

Digitonina ——→	Digitogenina + 2 D-glucoză + 2 galactoză + 1 xiloză
Gitonina ——→	Gitogenina + 3 galactoză + 1 pentoză
Tigonina ——→	Tigogenina + zaharuri reducătoare
Digonina ——→	Sapogenină + D-glucoză + xiloză + alte zaharuri reducătoare

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea terapeutică a preparatelor de digitală se datoreşte complexului de glicozide cardiotonice, îndeosebi celor trei glicozide principale şi anume: digitoxina, gitoxina, gitaloxina.

La realizarea preparatelor de digitala trebuie să se ţină seama de cîteva aspecte caracteristice acestui produs vegetal şi a constituenţilor săi şi anume:

— în frunzele de digitală glicozidele se află în cantităţi variabile de la un drog la altul, dependent de epoca de recoltare, modul de uscare şi condiţiile de conservare;

— cele trei glicozide principale se găsesc atît în frunzele proaspete, cît şi în cele uscate sub forma primară, cele secundare fiind în cantităţi foarte mici;

— glicozidele sînt relativ labile, mediul slab acid sau slab alcalin produce hidroliza lor, iar mediul apos la temperatura camerei creează condiţii pentru activitatea digipurpidazei care scindează glicozidele primare, în secundare;

— glicozidele gitaloxigeninei sînt cele mai labile, pierzînd relativ repede radicalul formil şi trecînd în glicozide din grupul B;

— glicozidele cardiotonice sînt greu solubile în apă, dar în prezenţa digitoninei solubilitatea lor în apă creşte;

— între activitatea biologică şi concentraţia în „glicozide totale" nu există un paralelism, deoarece nucleul cardenolidic rămîne în multe cazuri nemodificat chiar dacă o parte din glicozide s-au inactivat cu pierderea uneia sau mai multor molecule de zaharuri.

Din aceste considerente exprimarea activităţii produselor de digitală se face în unităţi biologice. Cantitativ, în grame, frunzele de digitală conţin între 0,290 şi 0,488 g% glicozide, din care 0,070—0,100 g% sînt glicozide primare şi 0,038—0,140 g% sînt glicozide secundare, predominînd digitoxina.

Produsul vegetal este standardizat la 9—11 U.I./g. Unitatea internaţională fiind activitatea cardiotonică pe cobai a 0,076 g din al treilea etalon internaţional de *Digitalis purpureae* care conţine 13,16 U.I./g cu umiditate de 3,07%.

FR prevede un subetalon de digitală (1960) care conţine 14,12 U.I./g, o unitate fiind cuprinsă în 0,0708 g pulbere cu umiditate de 3,41%.

Pulberea de digitală titrată se obţine prin pulverizarea fără reziduu a frunzelor cu o umiditate de cel mult 3% şi dacă este necesar, pulberea se diluează la titrul prevăzut cu lactoză sau cu pulbere de digitală cu titru mai scăzut.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de digitală *(Tinctura Digitalis)*

Este oficializată în FR, Pol, Jug II, Helv V, Ceh II, DAB/D, ÖAB, Ned, DAB/F, Franc. Pentru extracţia glicozidelor se foloseşte alcoolul 70° cu care se macerează (Jug II, DAB/D sau se percolează (ÖAB, Nad, DAB/F, FR, Franc, Pol, Ceh II) frunzele de digitală luate în proporţie de 10%. Helv prepară tinctura de digitală prin dizolvarea în proporţie de 3% a extractului uscat de digitala în amestec de alcool; apă (26:71). ÖAB şi Pol au oficializat şi tinctura de *Digitalis lanata* folosind percolarea cu alcool 70° a frunzelor de *Digitalis lanata* Ehrh, cu aceleaşi caracteristici, ca şi tinctura de *Digitalis purpurea,* cu deosebirea compoziţiei chimice (vezi „Preparate obţinute din *digitala lanata*").

Toate farmacopeele aduc tinctura de digitală prin diluare cu alcool 70° la titrul de 1 U.I./ml sau g (excepţie fac: DAB/D, DAB/F, Ned, care nu prevăd dozarea biologică). ÖAB prevede folosirea unui exces de produs vegetal (11%) pentru cazurile în care acesta ar fi mai sărac în glicozide.

Realizarea unei tincturi de digitala a cărei acţiune să fie comparabilă cu a produsului vegetal şi în acelaşi timp să prezinte o bună stabilitate în cursul conservării a constituit obiectul a numeroase studii.

În ceea ce priveşte concentraţia alcoolică la preparare s-a arătat că extracţia cu alcool 95° şi 70° duce la randamente apropiate, indiferent de metoda de extracţie folosită (54). Unii autori preferă alcoolul 95° în scopul de a evita procesele de hidroliză enzimatică a glicozidelor şi a asigura o mai bună conservare în timp, dar de altă parte s-a demonstrat că alcoolul absolut nu extrage decît aproximativ o treime din glicozidele totale şi numai o pătrime din conţinutul în digitoxină al frunzelor (459) pe cînd alcoolul diluat extrage aproximativ două treimi, respectiv jumătate din aceste glicozide. I. Perino (460) pornind de la considerentul că în soluţii apoase, respectiv prin infuzare, se obţin preparate active, a propus ca extracţia frunzelor de digitala să se facă cu alcool 35°. Alţi autori recomandă alcoolul 45° (461, 462, 463), dar unele cercetări mai recente arată că stabilitatea unor astfel de tincturi este mult mai redusă (464, 465). E. Soos (465) arată că chiar tincturile preparate cu alcool 70° se inactivează mai mult de 20% într-un an. Un studiu al tincturilor de digitala preparate prin diferite procedee şi cu concentraţii alcoolice diferite, în care glicozizii au fost separaţi cromatografic şi dozaţi la preparare şi după un an de conservare în diferite condiţii, a condus la următoarele concluzii:

— prin percolare se obţin cele mai bune randamente, practic egale la extracţia cu alcool 45° şi 70° şi ceva mai mari la extracţia cu alcool 95°;

Scanned with OKEN Scanner

P. Ionescu-Stoian şi colab. (27) arată că:

— la preparare prin percolare şi macerare cu alcool 95° randamentele sînt mai scăzute, predominînd glicozidele primare; cu alcool 70° se extrag şi glicozide secundare, dar predomină glicozidele primare, pe cînd la extracţia cu alcool 45° predomină glicozidele secundare. Prin vibroextracţie, indiferent de concentraţia alcoolică, se extrag glicozidele primare (27);

A. Stasiak, B. Zbornay (467) au arătat că activitatea tincturilor de digitală preparate cu alcool absolut şi alcool de 70°, după 2 ani de conservare, nu au diferit în testul pe pisică faţă de activitatea iniţială, în timp ce în testul pe broască, s-a observat o scădere în ambele cazuri, dar mai accentuată la alcool 70°. Comparativ tincturile aveau iniţial aceeaşi activitate cardiotoxică, tinctura preparată cu alcool 70° fiind activă atît pe pisică, cît şi pe broască. Acest fapt a determinat pe aceşti autori să efectueze o dublă extracţie pe acelaşi drog; întîi cu alcool absolut, apoi cu alcool 70°. Rezultatul extracţiei cu alcool 70° a unui drog deja epuizat cu alcool absolut a fost surprinzător, tinctura realizată fiind la fel de activă, ca şi cea preparată cu alcool 70° pe drog neepuizat.

Într-un studiu cromatografic pe hîrtie F. Gstirner şi H. Syring (468) arată că tinctura preparată cu alcool absolut conţine 37% din glicozidele din drog, pe cînd aceea preparată cu alcool 70° conţine 85% glicozide.

K. B. Jensen (469) arată că în timp ce prin macerare 4 ore cu alcool 70° se extrag toate glicozidele cardiotoxice, la extracţia cu alcool absolut în Soxhlet se obţine o extracţie incompletă (vezi şi tabelele 10 şi 12).

Aceste rezultate şi studiile efectuate de numeroşi alţi cercetători, referitoare la stabilitatea tincturii de digitala conduc la concluzia că este preferabil să se folosească pentru extracţia glicozidelor percolarea cu alcool diluat. Macerarea este controversată, unii autori preferînd-o, deoarece prin acest procedeu se evită oxidarea glicozidelor, fenomen care are loc în cursul percolării (280).

Deoarece, precum s-a arătat, realizarea unei tincturi stabile este o problemă încă nerezolvată, farmacopeele recomandă reanalizarea după 1 an de la preparare (FR, Franc, DAB/D, DAB/F, OAB). Pentru a-i mări stabilitatea, unii autori au propus:

— acidularea tincturii cu 0,10% acid tartric la pH=5,13 (faţă de 5,75—6,25 cît are o tinctură preparată cu alcool 70°);

— tamponarea cu acid acetic — acetat de sodiu (la 1 000 ml tinctură se adaugă 10 g acid acetic şi 60 g acetat de sodiu) (472);

— adăugarea de fluoroglucină (A. Paton 2069529) (1943);

— adăugarea de inhibitori de enzime (483).

Scanned with OKEN Scanner

S-a propus chiar prepararea la cald cînd autorii (473) au obţinut randamente superioare 0,426% glicozide totale faţă de 0,396% cît se obţine la rece.

Se va evita acidularea cu acid clorhidric (Krauss Münch (474) sau alcalinizarea cu bicarbonat de sodiu (475). J. Ragettli (476) atrage atenţia asupra alcalinităţii cedate de sticlă.

Într-un studiu privind stabilitatea tincturii de digitală. Z. Olszewski, H. Bujar şi L. Wendt (451) arată că atît tinctura de *Digitala purpurea*, cît şi tinctura de *Digitala lanata* îşi pierd din activitate 16% într-un an (verificat pe broască).

Din contra Ionescu-Stoian şi colab. (80) găsesc prin determinări cromatografice, că după 12 luni de păstrare a tincturilor, independent de concentraţia alcoolică, nu au loc modificări în totalul de glicozide.

După un an de la preparare, deşi conţinutul în glicozide totale scade puţin, se observă o dedublare parţială a glicozidelor care conţin gruparea formil şi trecerea lor în gliçozidele corespunzătoare din grupa B (80).

Dedublarea glicozidelor formilate se petrece în totalitate după 32 de luni de conservare, indiferent de concentraţia alcoolică (477).

Tinctura de digitală este un lichid limpede, verde-brun, cu gust amar. Modificări ale coloraţiei nu sînt legate de scăderea activităţii, ci de modificările suferite de clorofilă prin alcooliză (478).

Tinctura de digitală are densitatea cuprinsă între 0,892—0,905 astfel: 0,892—0,902 (Ned); 0,893—0,903 (DAB/D); 0,896—0,903 (Pol); 0,900—0,905 (Jug. II). La evaporare lasă un reziduu cuprins între 2,4—3,5%, astfel: 2,4% (Ned.); 2,5% (FR, Jug II); 2,5—3,3% (Pol); 3,5% (DAB/F).

Pol prevede şi reziduul la calcinare 0,14—0,22 g%. Concentraţia alcoolică: FR prevede 54% g/g=62° faţă de 63,5—67 (DAB/F) şi 66—69,5 (Pol). Pentru identificare se indică următoarele reacţii:

— 2 ml tinctură se evaporă, reziduul se ia cu 10 ml apă şi soluţia se filtrează; la adăugare de 3 picături soluţie tanin 5% apare o tulbureală (FR, Pol);

— 10 ml tinctură se diluează cu 10 ml apă şi se evaporă la 10 ml, se precipită balastul cu soluţie de acetat de plumb şi se filtrează. Soluţia se extrage cu 5 ml cloroform. Reziduul cloroformic se dizolvă în 3 ml acid acetic care conţine o picătură de clorură ferică 0,1% şi se suprapune peste 3 ml acid sulfuric; la zona de contact se formează o coloraţie roşie-brună, iar stratul superior se colorează în albastru-verzui (FR, Helv V, Franc, Jug II).

Literatura dă cîteva metode cromatografice pentru identificarea şi dozarea cantitativă a glicozidelor din digitală.

Scanned with OKEN Scanner

A. B. Svendsen şi K. Jensen (479) folosesc ca solvent amestecul de cloroform: metanol: apă (10:2:8,5) şi ca revelator soluţia de acid tricloracetic 25% în cloroform. După încălzire 2 minute la 100° se examinează cromatograma în U.V. Rf-ul variază cu proporţia de metanol. G. Vasagh şi J. Tuzson (480) folosesc ca solvent amestecul de acetat de etil: cloroform: apă (10 : 10 : 5) şi ca revelator soluţia de acid tricloracetic şi după încălzire se examinează la U.V. cum s-a arătat mai sus. E. Habermann, V. Müller şi A. Schreglmann (481) folosesc amestecuri de n-butanol: apă; n-butanol: apă: metanol; alcool amilic: apă; alcool izoamilic: apă, iar ca revelator soluţia saturată de triclorură de stibiu în cloroform.

Wang Mu-zou şi Ctow Tung-whei (894) au studiat cromatografic separarea glicozidelor din digitală experimentînd nouă adsorbanţi şi 139 de sisteme de solvenţi. S-au obţinut numai separări parţiale, rezultate mai bune fiind furnizate de cromatografia în strat subţire cu amestec de 1,3 g kieselgur, 0,2 g gips şi 6,3 ml apă, etalat pe placă de 18/5 cm, uscat o oră la temperatura camerei şi 1 oră la 120°. Placa este pulverizată cu 0,8—0,9 g formamidă dizolvată în 8—9 ml acetonă. Glicozidele aduse în amestec cloroform: metanol (1:1) sînt aplicate pe placă şi separaţi cu unul din următorii solvenţi: cloroform: acetonă: acetat de etil (5 : 2 : 3); cloroform: acetonă: acetat de etil: etanol (8 : 2 : 0,5 : 0,5); cloroform: benzen: acetat de etil (1 : 2 : 3) sau cloroform: butanol (9 : 1) cu care se saturează formamida. După developare placa este încălzită 20 de minute la 120° şi apoi pulverizată imediat cu acid sulfuric 50%, glicozidele apar sub formă de spoturi diferit colorate vezi şi: (895, 896, 897, 898, 899).

K. B. Jensen (482) foloseşte amestecuri de cloroform: metanol: apă şi cloroform: benzol: formamidă şi ca revelator acid tricloracetic, cloramină, triclorură de stibiu în cloroform. L. Wolf şi colab. (483) folosesc amestecul metilceluloză:xilol:eterul monometilic al glicolului: apă (100 : 50 : 7 : 13).

Ionescu-Stoian şi colab. (477) extrage şi purifică glicozizii din tinctură după procedeul descris de L. Fuchs, M. Wichtl şi H. Jachs (473) şi cromatografiază glicozidele primare cu cloroform:tetrahidrofuran:formamidă şi pe cele secundare cu xilol:metiletilcetonă:formamidă, folosind ca revelator amestecul acid tricloracetic:cloramină. Determinarea cantitativă se efectuează folosind tehnica descrisă de M. Pesez (485) cu xanthidrol.

Pentru determinarea cantitativă a glicozidelor, cît şi a activităţii cardiotoxice este obligatoriu controlul biologic, deoarece controlul chimic — cum s-a mai arătat — are valoare informativă. Menţionăm că, dacă la tinctura de *Digitalis purpurea* între reacţia de coloraţie Baljet şi activitatea cardiotoxică există o concordanţă (dacă este efectuată pe broască),

Scanned with OKEN Scanner

la tinctura de *Digitalis lanata* nu există nici o corelaţie (486). De asemenea, nu se suprapun rezultatele biologice cu cele colorimetrice dacă se foloseşte reacţia Kedde cu acid dinitrobenzoic.

Metode biologice sînt numeroase şi se aplică pe broaşte, pisici, porumbei sau pe cobai.

FR prevede metoda pe cobai. Deşi există diferenţe între rezultatele obţinute pe animale şi efectele pe om, metodele biologice sînt cele universal admise. H. Cold şi colab. (487) merg chiar mai departe, arătînd că deoarece metoda pe pisică dă rezultate neaplicabile la oameni, este recomandabil să se stabilească acţiunea terapeutică a digitalei prin urmărirea modificărilor apărute la electrocardiogramă în segmentul RS-T.

Între metodele chimice, care se folosesc îndeosebi în scop de cercetare sau în cazurile cînd nu poate fi aplicat un control biologic, mai frecvent utilizate sînt următoarele:

1) Metode bazate pe grupul metilen activ al ciclului lactonic din aglicon: (*Legal* cu nitroprusiat de sodiu, *Baljet* cu acid dinitrobenzoic, *Warren* cu β-naftochinonsulfonat de sodiu, *Eastland* cu trinitrofenol, *Langejan* cu reactiv Bial).

2) Metode bazate pe determinarea porţiunii glucidice (a digitoxozei); Keller-Kiliani cu acid acetic şi clorură ferică.

Reacţia Baljet (488) între acidul picric în soluţie alcalină şi glicozidele: digitoxin, gitalin, k-strofantin, convalatoxina, convalozid, adonidozid etc. se datoreşte după W. Jacobs (489) atomului de hidrogen activ din ciclul lactonic nesaturat caracteristic glicozidelor cardiotonice. E. Wegner (490) a arătat că reacţia este pozitivă şi cu glicozidele inactive, fapt observat şi de W. Straub (491).

Reacţia mai este dată şi de gruparea metilen activă a glicozidelor inactive digitanolice, precum şi de zaharurile reducătoare: glucoza, digitoxoză. Aceste substanţe dau însă o coloraţie de o intensitate mult mai slabă astfel încît nu ar falsifica prea mult rezultatele.

A. Knudson şi M. Dresbach (492) au transformat reacţia calitativă în determinare cantitativă. H. Brindle şi G. Rigby (493) folosesc următoarea tehnică: 2—2,5 ml tinctură se aduce cu apă la 15 ml, se tratează cu 2 ml soluţie 12,5% acetat de plumb, se completează cu apă la 25 ml şi se filtrează; la 12,5 ml din filtrat se adaugă 2 ml soluţie 4,7% fosfat bisodic, se aduce din nou la 25 ml şi filtrează. 12,5 ml filtrat se amestecă cu 12,5 ml amestec proaspăt de 5 ml soluţie 10% hidroxid de sodiu şi 95 ml soluţie 1% acid picric. Se colorimetrează culoarea galbenă apărută. F. K. Bell şi J. C. Krantz (494) au înlocuit hidroxidul de sodiu cu hidroxid de tetraetilamoniu mărind sensibilitatea reacţiei. E. E. Kenedy (495) a ameliorat metoda preparînd reactivul 1% acid picric în amestec de 15 ml metanol, 20 ml soluţie hidroxid de tetraetilamoniu şi 65 ml apă. F. Neuwald (496) a observat că intensitatea coloraţiei scade după

Scanned with OKEN Scanner

45 de minute cînd dozările se efectuează pe digitoxină pură, dar se mențin dacă se efectuează pe infuzii de digitala de unde se ajunge la concluzia că în infuzii, datorită încălzirii predomină geninele. El propune ca dozarea să se efectueze pe glicozidele dedublate la genine prin încălzirea cu acid clorhidric. E. Wegner (497) ameliorează metoda, diferențiind glicozidele solubile în cloroform (digitoxin, gitoxin) de cele insolubile (încă necunoscute). El constată că prin încălzire (în infuzii) cantitatea glicozidelor insolubile în cloroform crește.

Reacția Kedde (498) constă din apariția unei colorații roșii a glicozidelor din digitala cu acid 3,5-dinitrobenzoic în mediu alcalin. El purifică soluția extractivă cu clorură ferică, apoi cu acetat de plumb, separă excesul de ioni de plumb cu fosfat de sodiu și tratează 5 ml soluție incoloră cu 5 ml reactiv (soluție alcoolică 2%), 9 ml alcool, 2 ml hidroxid de sodiu N și apă la 25 ml. Colorația se măsoară la filtru S 53 și se compară cu un etalon de digitoxină prelucrat la fel.

Kedde propune și o dozare a geninelor prin trecerea glicozidelor în soluție alcoolică cu 6,2% clorură cuproasă. Amestecul de tinctură și reactiv cupros se trece prin coloană de hidroxid de bariu care absoarbe geninele. Acestea sînt eluate apoi cu alcool și dozate ca mai sus.

Aceeași reacție o folosește și H. Schindler (448) pentru dozarea convalatoxinei din preparatele de convalaria, purificarea efectuîndu-se prin separare cu amestec de cloroform: alcool absolut.

J. M. Rowson (500) folosește tehnica Kedde, eliminînd faza de eliminare a taninurilor cu clorură ferică.

Reacția Keller-Kiliani (501) se bazează pe colorația albastră a digitoxinei cu un amestec de acid acetic glacial: clorură ferică 5% : acid sulfuric (97 : 1 : 2). Metoda a fost aplicată cantitativ la preparatele de digitală de către E. Lindenwald (502) și E. Soos (503). Metoda constă în extracția glicozidelor din produsul vegetal sau produsele galenice cu cloroform și după eliminarea cloroformului, dizolvarea reziduului în reactiv și determinarea extincției la filtru S 57 în cuvă de 2 cm.

Acestei metode i s-au adus critici deoarece glicozidele nu sînt solubile 100% în cloroform. Gitoxina nu este solubilă (490), glicozidele primare se extrag parțial (504), iar alte glicozide nu se extrag în totalitate (505), pe de altă parte în reacție intervin numai două molecule de digitoxoză, a treia fiind strîns legată de aglicon. Acest din urmă fapt duce la dozarea parțială a glicozidelor, respectiv numai a celor care au în structura lor trei sau două molecule de digitoxoză, iar la calcule exprimarea făcîndu-se în glicozide primare rezultatele sînt falsificate în plus.

Reacția cu nitroprusiatul de sodiu se bazează pe colorația roșie pe care acesta o dă cu glicozidele și geninele cardiotoxice care au în

Scanned with OKEN Scanner

nucleu 23 de atomi de carbon. Această reacţie a fost folosită de H. W. Jacobs, A. Hoffmann şi E. L. Gustus (506) pentru dozarea colorimetrică a glicozidelor din digitala cu modificarea propusă de D. L. Kedde (498) ca mediul de reacţie să fie puternic alcalinizat (pH=11).

În afară de aceste metode s-au mai propus diferite variante sau alţi reactivi ca: m-dinitrobenzol în mediu alcalin cu coloraţie albastră-indigo pînă la violet (507), 508), β-naftochinon-4-sulfonat de sodiu (509), trinitrofenol (510).

În afară de metodele colorimetrice amintite s-a mai propus şi o metodă polarografică (511).

Extractul uscat de digitală *(Extractum Digitalis siccum)*

Este oficializat de Helv V care-l prepară prin macerarea timp de 24 de ore a 100 g produs vegetal cu 500 g apă fiartă şi răcită. Se presează, lichidul se trece la răcitor, iar reziduul se macerează încă de 3 ori cîte 24 de ore cu cîte 300 g amestec compus din 159 g alcool şi 741 g apă; lichidele obţinute prin presare se păstrează la rece. Se reunesc şi după 4 zile se filtrează, apoi se evaporă sub presiune redusă şi sub 30° pînă la sicitate. Acest mers al extracţiei este impus de solubilitatea diferită a glicozidelor. Astfel, în prima parte a extracţiei cînd se foloseşte apa, se extrage gitoxina, iar în faza a doua cînd se foloseşte alcoolul diluat, se extrage şi digitoxina. Apa trebuie să fie fiartă şi răcită pentru a se evita acţiunea oxidantă a oxigenului dizolvat. Concentrarea la temperatură scăzută (30°) evită degradarea îndeosebi a gitoxinei. Pentru concentrare se poate folosi nebulizarea, pulverizarea soluţiei extractive într-un curent ascendent de aer cald.

Extractul uscat de digitala se prezintă sub formă de bucăţi brune-deschis, cu miros caracteristic şi cu gust amar.

— 0,50 g dau cu 8 ml apă şi 2 ml alcool o soluţie limpede, care dă reacţia glicozidelor cu amestecul de acid acetic, clorură ferică şi acid sulfuric — cum s-a arătat la tinctura de digitală;

— umiditatea nu trebuie să depăşească 3%; 1 g extract uscat de digitala corespunde la aproximativ 3,3 g produs vegetal.

Infuzia de digitală *(Infusum Digitalis)*

Infuzia de digitala se prepară după FR prin infuzarea frunzelor de digitala cu apa prescrisă încălzită la fierbere fără umectare prealabilă şi fără încălzirea ulterioară timp de 5 minute în baia de apă — aşa cum se proceda în general, la prepararea infuziilor. În cazul

Scanned with OKEN Scanner

în care în prescripţie nu este prevăzută cantitatea de produs vegetal, FR indică să se ia în lucru 0,5 g frunze de digitala pentru 100 g infuzie. Aceeaşi concentraţie o recomandă Ned, în timp ce Ital prevede concentraţia 1%.

După E. Giacomi (512) extracţia prin infuzare este mai completă decît la prepararea tincturii, deoarece raportul drog : solvent (0,5 : 100) este favorabil epuizării produsului vegetal. În afară de aceasta substanţele balast extrase în mediu apos, îndeosebi saponinele, influenţează resorbţia, încetinindu-o cu 13%, în acelaşi timp micşorează tendinţa de cumulare a glicozidului a cărui acţiune este mai blîndă şi mult încetinită (513).

Dacă se urmăreşte concentraţia în drog, randamentele de extracţie a glicozidelor solubile în alcool scade; astfel infuzia 5% conţine 80%, în timp ce infuzia 10% conţine numai 50% din glicozidele din produsul vegetal. Încălzirea din cursul operaţiei descompune parţial gitoxina, totuşi activitatea cardiotoxică a infuziei preparată cu apă încălzită la 95° este superioară (9,22 unităţi pisică, aceleia preparată la 55° (8,23 u.p.) şi mai ales faţă de maceratul la rece (5,4 u.p.) (514). E. Rapp (515), ajunsese la concluzia că prin macerare la rece extracţia este mai completă; la aceeaşi concluzie ajunsese şi L. Fuchs, M. Wichtl şi H. Jachs (473) care au găsit în infuzia 1% preparată la cald 0,244% glicozide, iar în macerat 0,257%.

Aceste neconcordanţe se datoresc faptului că aceşti autori au efectuat controlul biologic pe broască pe cînd Neuwald a folosit pisici, ca animale de experienţă.

După experienţele lui E. Soos (516) gradul de mărunţire are o importanţă deosebită, deoarece dacă produsul vegetal este fin pulverizat, glicozidele sînt parţial adsorbite. Pe de altă parte, umectarea anterioară timp de 15 minute favorizează extracţia, conducînd la infuzii cu 25% mai multe glicozide. Prin acest procedeu, autorul realizează o infuzie cu o concentraţie în glicozide identică cu a maceratului. Menţionăm că evaluarea soluţiilor extractive apoase de digitala a fost făcută de E. Soos pe cale chimică. P. Ionescu-Stoian şi colab. (78) au arătat că umectarea anterioară cu apă nu este necesară şi poate antrena degradări prin acţiunea enzimatică. Totodată a arătat că adăugarea de alcool în scop de stabilizare nu este necesară, deoarece glicozidele sînt stabile în perioada administrării infuziei. G. Bieltvelt (517) studiind determinarea biologică pe cobai a arătat că prezenţa alcoolului în infuzii influenţează testul pe cobai, ceea ce explică diferenţele dintre infuziile preparate fără adaos de alcool.

P. Ionescu-Stoian şi colab. (27) au experimentat în paralel la prepararea infuziilor de digitală şi vibroextracţia, obţinînd rezultate supe-

Scanned with OKEN Scanner

rioare atît în ce privește randamentul de extracție, cît și stabilitatea în timp a preparatelor.

F. Gstirner și H. Syring (468) studiind extracția apoasă și stabilitatea infuziei de digitală pe cale cromatografică, au ajuns la concluzia că cea mai potrivită concentrație este 1,25 g produs vegetal în 200 ml infuzie. Ei arată că din glicozidele primare se extrage 63—75%, iar din glicozidele secundare peste 80% cu un total de glicozide de 70% față de conținutul produsului vegetal. Autorii urmărind săptămînal în cursul a 32 de zile, modificările survenite, ajung la concluzia că în timp ce glicozidele primare scad de la 2,89 mg la 1,30 mg în 200 ml infuzie, glicozidele secundare cresc de la 2,27 la 3,19 mg astfel încît totalul glicozidelor scade doar cu 10%.

Datorită prezenței saponinelor, infuzia de digitala are un gust neplăcut și necesită adăugarea de corectivi. Nu se recomandă tincturi aromatice, deoarece pot precipita glicozidele prin taninul ce-l conțin.

Cel mai bine se pretează zaharina, glicerolul, apa de cinamom sau de mentă (519).

Dat fiind instabilitatea glicozidelor în mediu alcalin, nu se recomandă asocierea infuziei de digitala cu teobrominat și salicilat de sodiu sau alte substanțe alcaline.

Întrebuințări. Preparatele digitalice au o acțiune diuretică și cardiotonică, datorită glicozidelor din grupa A care măresc energia de contracție cardiacă. Efectul imediat este o mai rapidă și completă golire a inimii în perioada sistolei, o mai bună umplere și o reducere a volumului diastolic, o micșorare a presiunii venoase și o mărire a eficienței mecanice a miocardului. Acest fapt permite inimii să-și îndeplinească activitatea cu un consum minim de oxigen. Un efect mai îndepărtat, datorit măririi eficacității activității cardiace este creșterea secreției urinare. S. Haidu și E. Leonard (520), într-o monografie privind modul de acțiune al glicozidelor cardiace, arată că aceste glicozide intervin în ciclul acid adenozintrifosforic, acid adenozindifosforic, care are loc în fibra musculară sub acțiunea ATP-azei cu eliberarea unei energii chimice de 11 000 calorii denumită *energie de eliberare*. Fenomenul este reversibil cu resintetizarea ATP, iar excesul de energie de eliberare este folosit de proteina contractilă care transformă energia chimică de eliberare în lucru mecanic. Acest exces de energie este denumit *energie de utilizare*. Glicozidele digitalice intervin îndeosebi în această a doua fază pe două căi, fie interferînd echilibrul ionic intracelular, fie acționînd direct asupra proteinei musculare. Se pare că prima cale este suficient de elucidată prin demonstrarea faptului că contractilitatea proteinei musculare este condiționată de raportul între suma cationilor Na^+ și K^+ de o parte și cantitatea de proteină de altă parte. Activitatea glicozidelor digitalice se manifestă și direct pe fasciculul His căruia îi micșorează viteza de

conducere a impulsurilor, rezultînd un efect cronotrop negativ. În acest mod glicozidele digitalice opunîndu-se trecerii impulsurilor de la atrium la ventricul, aduc la normal ritmul frecvenţei pulsaţiilor ventriculare.

Normalizarea activităţii cardiace, determină o reducere a stazei periferice, normalizează presiunea arterială şi diminuează presiunea venoasă, măreşte viteza de circulaţie şi irigaţie renală, contribuind la restabilirea activităţii renale.

Acest fapt se manifestă prin mărirea debitului urinar. Urina prezintă o concentraţie mărită în electroliţi şi o scădere a albuminei.

Absorbţia preparatelor de digitala se face prin intestin, îndeosebi în ultima parte a colonului. Viteza de resorbţie este mai mare la preparatele realizate prin extracţie cloroformică şi respectiv mai reduse la infuzie şi tinctură. Eliminarea se face prin urină şi este mai lentă decît resorbţia, astfel încît unii autori au ajuns la concluzia că glicozidele digitalice se fixează în miocard şi îşi manifestă activitatea abia cînd s-a ajuns prin cumularea dozelor zilnice, la o concentraţie activă. Cercetări cu digitoxină marcată cu C_{14} nu au putut demonstra o electivitate a fibrei miocardului mult superioară altor teste.

Acţiunea cumulativă este datorată aşadar faptului că eliminarea ca şi metabolizarea are loc încet, putînd să persiste 1—3 săptămîni de la încetarea tratamentului.

Doze: doza maximă care poate fi administrată cu siguranţă la om în 24 de ore este de 2 U.I. pentru fiecare 5 kg greutate corporală, respectiv 14 U.I. pentru un om în greutate de 70 kg. Aşadar, o doză de 10—12 U.I. divizată în patru reprize este lipsită de pericol. Această doză este doza de saturaţie şi poate fi administrată după caz în primele 24 de ore sau în curs de 2—3 zile. La instalarea efectului terapeutic se va administra în afara acestei doze de saturaţie de 10—12 U.I. o doză de întreţinere de $^1/_2$—2 U.I. corespunzătoare cantităţii eliminate sau metabolizate zilnic. Apariţia de greţuri sau tulburări vizuale, fiind semne de supradozare impun suspendarea temporară sau micşorarea dozei de întreţinere.

Tinctura de digitala cu 1 U.I. pe g se administrează în poţiuni sau picături; la adulţi doza maximă pentru o dată este de 2 g, pentru 24 de ore de 4 g; doza uzuală pentru o dată este de 0,5—1 g, pentru 24 de ore de 3—4 g; copii sub 1 an: 3 picături o dată, 10 picături în 24 de ore; de la 3 la 5 ani: 10 picături o dată, 40 de picături în 24 de ore; de la 6 la 10 ani: 15 picături o dată, 40 de picături în 24 de ore; între 11 şi 15 ani: 30 de picături o dată; 90 de picături în 24 de ore.

Uneori se prescrie tinctura de digitala sub denumirea de *Digitalis titrata* sau *normata.*

Extractul uscat de digitala conţine 23 U.I. pentru fiecare gram şi se foloseşte în supozitoare sau pilule, ţinînd seama de concentraţia în

Scanned with OKEN Scanner

glicozide. 1 U.I. corespunde la 3 mg extract. Dozarea se va face ca şi la tinctură fără să se depăşească doza maximă de 0,06 g.

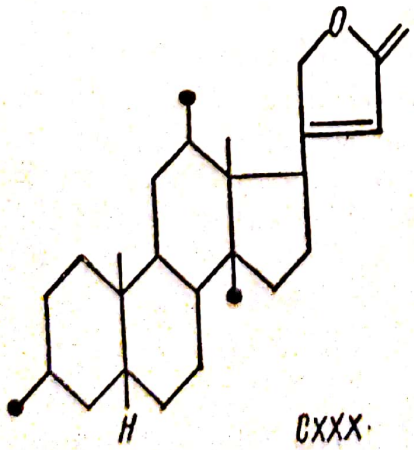
Infuzia din 0,5 g frunze de digitala la 100 g, se recomandă în tratamentul de întreţinere în doze corespunzătoare, activităţii: 1 U.I. pentru fiecare lingură de infuzie. Doza maximă este deci de două linguri pentru o dată şi de 10 linguri în 24 de ore. Doza de întreţinere este de 1—2 linguri pe zi.

Preparate obţinute din digitala lanata *(Folia Digitalis lanatae)*

Din frunzele de digitala lanata se prepară tinctura care este oficializată în Pol şi OAB.

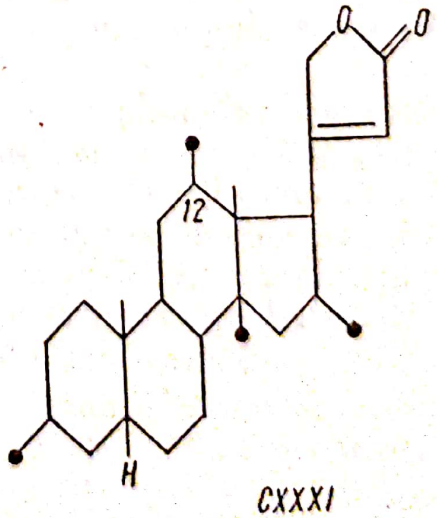
Frunzele de digitala lanata (*Digitalis lanata* Ehr. sin. *Digitalis epiglottidea* Bréra) conţin ca şi acelea de digitalis purpurea, glicozide cardiotonice cu nucleu cardenolidic (cu 23 de atomi de carbon) şi glicozide, fără acţiune cardiotonică derivaţi de la digitanol (cu 21 de atomi de carbon) şi derivaţi saponinici care au ca schelet spirostanul (cu 27 de atomi).

Complexul glicozidic din frunzele de *Digitalis lanata* se deosebeşte de acela din frunzele de *Digitalis purpurea* prin faptul că conţine în plus glicozide acetilate, cum sînt lanatozidul A, care prin hidroliză dă acelaşi aglicon şi fracţiune glucidică, ca şi purpurea glicozidul A şi în plus o moleculă de acid acetic; lanatozidul B care corespunde purpurea glicozidului B cu o moleculă de acid acetic în plus; lanatozidul C care are ca aglicon digoxigenina (CXXX), ca şi fracţiunea glucidică formată din 3 mol D-digitoxoză+1 mol D-glucoză+1 mol acid acetic; lanatozidul D care are ca aglicon diginatigenina (CXXXI)



CXXX

Digoxigenina



CXXXI

Diginatigenina

și fracțiunea glucidică formată din 3 mol D-digitoxoză+1 mol D-glucoză+1 mol acid acetic și lanatozidul E, care corespunde glucogitaloxinei din frunzele de *Digitala purpurea* cu o moleculă de acid acetic în plus.

În afară de aceste cinci glicozide primare, în frunzele de *Digitala lanata* se mai găsesc glicozidele frunzelor de digitala purpurea și o serie de alte glicozide secundare derivate de la lanatozidul C (dezacetillanatozidul C, acetildigoxina, β -acetildigoxina (sin: digorid A), digoxina, neodigoxina și de la lanatozidul D (dezacetillanatozidul D, α-acetildiginatina, diginatina).

În ceea ce privește activitatea cardiotoxică, glicozidele de *Digitalis lanata* sînt de 2—5 ori mai active decît glicozidele din *Digitalis purpurea* (521, 522, 523, 524, 525).

Această acțiune crescută se datorește în parte faptului că perioada de latență a lanaglicozidelor este de 3—4 ori mai scurtă ca a purpurea glicozidelor.

O altă diferență constă în faptul că lanatozidele sînt mai termolabile și mai puțin rezistente la acțiunea enzimatică, decît glicozidele din *Digitalis purpurea.*

Tinctura de digitala lanata *(Tinctura Digitalis lanatae titrata)*

Este oficializată în Pol și Helv V care o prepară prin percolare cu alcool diluat.

Pol prevede ca raportul drog: solvent să fie 4% astfel încît 1 g tinctură să reprezinte 1 U.I. OAB diluează tinctura astfel ca 1 ml tinctură să corespundă ca activitate biologică la 0,10 g produs vegetal standardizat.

Tinctura de *Digitalis lanata* este un lichid verde-închis pînă la verde-brun, cu miros caracteristic și gust amar. Este miscibilă cu alcool diluat dînd soluție limpede. Cu apa și cu alcoolul se tulbură. Densitatea 0,892—0,910; la evaporare lasă un reziduu de 1,4—1,5 g% (Pol); reziduul la calcinare este 0,08—0,15 g%. Concentrația alcoolică minimum 65%.

Pentru identificare și dozare se aplică aceleași procedee ca și la tinctura de *Digitalis purpurea.*

Întrebuințări. Aceleași ca la tinctura de digitală purpurie. Se administrează în doze uzuale de 0,5—1 g odată. Doza maximă pentru odată 2 g, pentru 24 de ore 4 g.

Cînd se prescrie tinctura de digitală se eliberează tinctura de *Digitalis purpurea.*

Scanned with OKEN Scanner

Preparate obţinute din drojdia de bere *(Faex)*

Din drojdie de bere se prepară extractul moale şi extractul uscat de drojdie de bere. Se foloseşte masa proaspătă de celule de *Saccharomyces cerevisiae Meyen* — fam. *Saccharomycetaceae*, presată.

Drojdia de bere proaspătă conţine 17% proteine (în stare uscată conţine 45% proteine) şi vitamine din grupa B; acid nicotinic (0,03%), riboflavină (0,004%), tiamina (0,012%). Acidul nicotinic se află sub forma de coenzimă I şi II, prima fiind un dinucleotid compus din 2 molecule de D-riboză şi acid fosforic şi una de adenină şi acid amidonicotinic. Tiamina se află sub formă fosforilată (cocarboxilază sau tiamin-pirofosfat).

Extractul moale de drojdie de bere *(Extractum Faecis spissum)*

Este oficializat în DAB/F şi se prepară în acelaşi mod ca şi extractul uscat de drojdie de bere, concentrarea soluţiei extractive fiind condusă pînă ce aceasta capătă consistenţa de extract moale cu 25—30% umiditate.

Se prezintă sub forma unei mase de consistenţă moale, semifluidă, brun-închisă, cu gust caracteristic (nu însă amar sau arzător) şi cu miros de drojdie de bere. Se solubilizează în apă, dînd soluţii tulburi cu culoare galben-brună. DAB/F prevede un control riguros al purităţii: miros (nu de amină), aciditate-alcalinitate (neutru la roşu de metil, slab acid la albastru de bromtimol), ioni de metale grele, clor, cenuşe (cel mult 15%).

Pentru prepararea extractului moale de drojdie de bere, formularul farmaceutic prevede următorul procedeu: 100 g drojdie de bere proaspătă, se triturează cu 100 g apă în care s-a dizolvat 75 g glucoză, într-o capsulă tarată. Amestecul este concentrat pe baie la 120°, se adaugă 25 g glicerol şi se continuă concentrarea pînă se obţin 140 g extract cu consistenţa mierei şi gust dulce.

Extractul uscat de drojdie de bere *(Extractum Faecis siccum)*

Este oficializat în mai multe farmacopee (Ceh, Jug II, Pol III, DAB/F, ÖAB, Helv).

Se prepară din drojdia de bere proaspătă supusă unui proces de eliminare a amărelii după autodigerare şi amestecare cu drojdie de bere uscată, fermentescibilă. Helv şi ÖAB dau următorul procedeu:

Se triturează într-o masă omogenă 500 g drojdie de bere cu un amestec de 25 g acid clorhidric şi 250 g apă. Masa se introduce într-un balon de sticlă şi se încălzeşte pe baie de ulei la reflux timp de 10 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Se lasă să se răcească la 50° apoi se adaugă o soluţie de carbonat de sodiu 10% pînă ce amestecul mai reacţionează încă slab acid la turnesol. Se mai adaugă 200 g apă şi se lasă să se depună la rece timp de 24 ore, după care se decantează porţiunea clară şi se filtrează la nuce. Soluţia filtrată se menţine pe gheaţă, reziduul de pe nuce se digeră cu 400 g apă timp de 3 ore şi se filtrează din nou prin nuce după 24 de ore de sedimentare la rece. Soluţia se reuneşte cu aceea obţinută anterior şi după 24 de ore de repaus la rece, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă pînă la consistenţa mierei, se cîntăreşte şi se amestecă omogen cu un sfert din greutatea sa, drojdie de bere uscată, apoi se aduce la sicitate sub presiune redusă.

Drojdia de bere uscată se prepară prin evaporare la 40° a amestecului de 100 g drojdie de bere şi 5 g zahăr. După uscare se menţine 2 ore la 100° şi se pulverizează.

Extractul uscat de drojdie de bere se prezintă ca o pulbere galbenă pînă la galben-brun, aproape fără miros şi cu gust sărat asemănător extractului de carne, parţial solubil în alcool sau apă. Ceh prevede că 0,5 g extract uscat trebuie să se dizolve în amestecul de 1 ml sirop şi 9 ml apă (soluţie opalescentă) şi să nu se coloreze cu iodul.

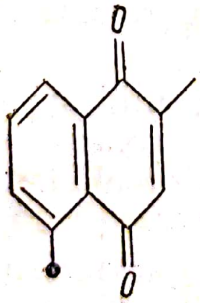
Pierdere prin uscare 5% (DAB, ÖAB). Reziduu la calcinare 15% (DAB/F).

Întrebuinţări. Extractul moale şi extractul uscat de drojdie de bere se folosesc ca excipienţi pilulari.

Preparate obţinute din drosera *(Herba Droserae)*

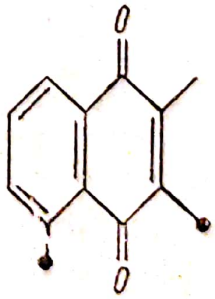
Din iarba de drosera se prepară tinctura. Se foloseşte planta întreagă de *Drosera rotundifolia* L. fam. *Droseraceae* (sin. *Rorella rotundifolia* All).

Iarba de drosera conţine aproximativ 1% compuşi naftochinonici: plumbagina (CXXXII), droserona (2-metil-5-oxi-1,4-naftochinonă)



CXXXII

Plumbagina



CXXXIII

Droserona

Scanned with OKEN Scanner

(CXXXIII) şi un alt compus carboxi-oxi-naftochinonă; 1,5% tanin, acizi: formic, propionic, butiric, citric, benzoic, galic; un ferment proteolitic asemănător pepsinei, un glicozid scindabil de emulsină, compuşi flavonici, un antocianozid, 4—9% substanţe minerale.

Tinctura de drosera *(Tinctura Droserae)*

Este oficializată în Franc care o prepară prin percolare cu alcool 60° din produsul vegetal sfărîmat luat în proporţie de 20%.

Este un lichid limpede, brun, cu gust slab amar şi cu reacţie acidă. La evaporare lasă un reziduu de 2,3—3,5 g%.

Pentru identificare se tratează 20 ml tinctură cu acid fosforic şi se distilă. Ultimele fracţiuni colorate în galben, virează în roşu la alcalinizare cu amoniac sau hidroxid de sodiu.

Literatura mai propune o reacţie pentru identificarea tincturii de drosera care se aplică tot pe distilat: 1 ml distilat se tratează cu 5 picături soluţie alcoolică 5% de acetat de nichel; apare o coloraţie violetă (526).

Extractul fluid de drosera *(Extractum Droserae fluidum)*

W. Brandrup (526) propune prepararea unui extract fluid de drosera prin epuizarea produsului vegetal cu alcool 45—50°. Extractul de drosera astfel preparat este un lichid brun, cu gust amar şi miros caracteristic, care lasă la evaporare un reziduu de 14—16%. Se amestecă fără să se tulbure cu extractul fluid de tim, cu care se asociază frecvent în prescripţii. Cu apa dă amestec tulbure care se limpezeşte la adăugare de amoniac. Extractul fluid de drosera este puternic acid şi este necesară neutralizarea la turnesol cu 4—5% hidroxid de potasiu. Prin neutralizare culoarea se modifică, dar nu trebuie să apară precipitate (526).

Întrebuinţări. Preparatele de drosera sînt utilizate în tratamentul unor bronşite, în astm, tuse şi tuse convulsivă. Această acţiune se datoreşte efectului spasmolitic al plumbaginei asupra bronhiilor.

Doze: Tinctura se administrează în doze de 1,5—5,0 g pe doză. J. Salet (527) recomandă doze de 10—40 de picături pe zi şi pe an, în trei reprize, mărind progresiv doza pînă la doza maximă. La copiii sugari se începe cu o picătură pe lună de vîrstă de trei ori pe zi.

Extractul fluid se prescrie în doze de 0,3—1,0 g deodată (1 g= 37 de picături).

Scanned with OKEN Scanner

Ciocul Sec

Preparate obținute din erodium *(Herba Erodii cicutarii)*

Din iarba de erodium se prepară extractul fluid. Se folosesc părțile aeriene ale plantei *Erodium cicutarium* l'Hérit fam. *Graminaceae-Geranieae*. Iarba de erodium conține 1,23% grăsimi și ceruri, 4—5% acid tanic, mici cantități de acid galic, 12—14% substanțe minerale.

Extractul fluid de erodium
(Extractum Erodii cicutarii aquosum liquidum)

Este oficializat în Ned. Se prepară prin macerarea timp de 12 ore a 100 g produs vegetal cu 50 g amestec constituit din 99,5 alcool 20° și 0,5 g acid clorhidric diluat. Se aduce în percolator și se percolează cu 50 g din solventul de mai sus și apoi cu alcool 20° pînă se colectează 80 g. Separat se percolează 420 g care se evaporă la 50° la 20 g. Se amestecă cu primul percolat, se menține 2 zile la rece și se filtrează.

Extractul fluid de erodium se prezintă ca un lichid roșu-brun închis, cu D=1,050—1,080 care lasă la evaporare un reziduu de 10%.

Întrebuințări. Datorită conținutului său în taninuri, extractul fluid de erodium este întrebuințat ca astringent, vasoconstrictor în hemoroizi. Acțiunea sa se aseamănă întrucîtva cu a extractului fluid de hydrastis fără a se fi demonstrat vreo acțiune hemostatică uterină. Este întrebuințat ca succedaneu al extractului de hydrastis în doze de 1—3 g pe zi.

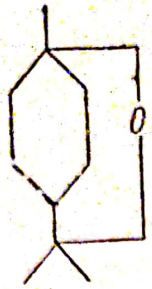
Preparate obținute din eucalipt *(Folia Eucalypti)*

Din frunzele de eucalipt se prepară tinctura de eucalipt. Se folosesc frunzele de pe ramurile bătrîne ale arborelui *Eucalyptus globulus* Labill. fam. *Myrtaceae — Leptospermaeae*. Frunzele de eucalipt conțin 1,5—3,0% ulei volatil cu 80—85% 1—8 cineol (eucaliptol) (CXXXIV), taninuri, rezine, acid eucaliptic, alcool cerilic și un principiu amar.

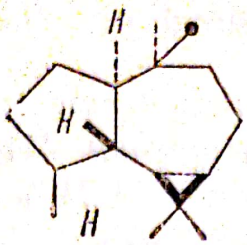
FR prevede un conținut de 2,0% ulei volatil (v/g) cu 60% (v/g) cineol.

Uleiul volatil mai conține: aldehidă valerică, butirică, eucalipten (d-pinen), un alcool sesquiterpenic-globulol (CXXXV) și alți compuși sesquiterpenici, de exemplu, aromadendren (CXXXVI), care prin reducere cu sulf produce S-guaiazulen (eucazulen).

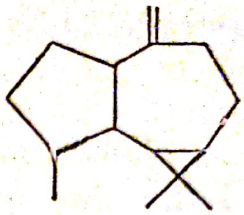
Scanned with OKEN Scanner



CXXXIV
Eucaliptolul



CXXXV
Globulolul



CXXXVI
Aromadendrena

Tinctura de eucalipt *(Tinctura Eucalypti)*

Este oficializată în FR, Sov IX, Helv V, Franc, care o prepară din frunzele de eucalipt luate în proporţie de 20%, prin percolare cu alcool 70° (Franc foloseşte alcool 80°). M. Herzog (280) într-un studiu asupra tincturii de eucalipt recomandă folosirea alcoolului 95°. În acest fel se obţine o tinctură cu un reziduu mai mic, mai bogată în rezine şi lipsită de taninuri.

Cum însă uleiul volatil este solubil şi în alcool 70°, FR a menţionat această concentraţie alcoolică la prepararea tincturilor.

Tinctura de eucalipt este un lichid limpede, verde-brun, cu miros caracteristic şi gust amar. D=0,910 (Sov IX) 1 ml tinctură dă cu 3 picături de apă un amestec tulbure care la adăugare de încă 5 picături apă, separă un precipitat abundent (Helv V). Cu alcool diluat se amestecă în orice proporţii dînd soluţii limpezi, cu alcool concentrat şi cu glicerolul dă soluţii opalescente.

Pentru identificare se foloseşte reacţia de culoare (albastru-închis) cu clorura ferică (Helv V), FR şi Sov IX indică această reacţie, dar cu caracter limitativ în sensul că se prepară o diluţie de 0,5 ml tinctură în 100 ml apă. 10 ml din această soluţie trebuie să se mai coloreze în albastru cu 1 picătură soluţie de clorură ferică.

La evaporare tinctura de eucalipt lasă un reziduu de cel puţin 2,3%; alte farmacopee prevăd reziduuri la evaporare mult mai mari: Franc 4—5%, Helv V — 6%.

Întrebuinţări. Tinctura de eucalipt are o acţiune uşor dezinfectantă pulmonară, favorizînd secreţia şi fluidificînd expectoraţia. Activitatea terapeutică se datoreşte uleiului volatil care se absoarbe la nivelul intestinului şi se elimină pe cale pulmonară. Este indicată intern ca antiseptic respirator şi dezodorizant în bronşită cronică şi gangrena pulmonară. Eliminîndu-se parţial prin urină, este recomandat şi ca antiseptic în infecţiile tractului urogenital. Este indicată şi în unele forme infecţioase intestinale cu manifestări diareice.

Scanned with OKEN Scanner

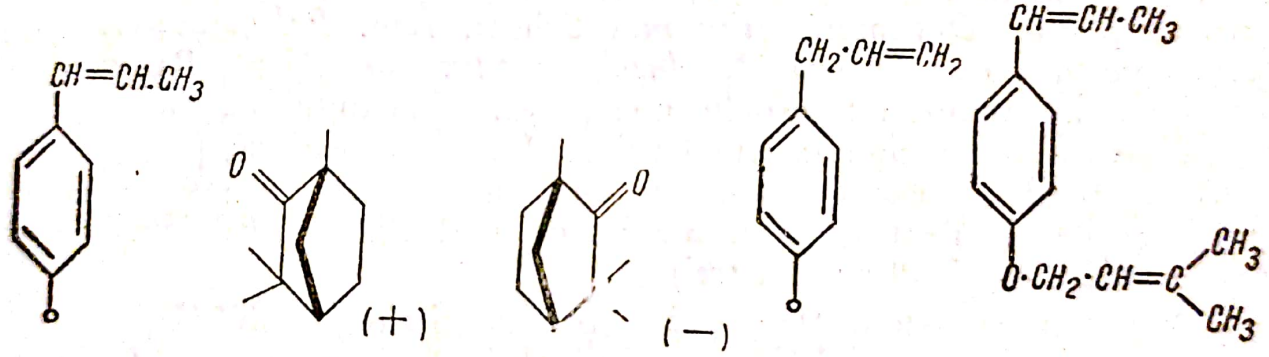
Extern, sub formă de colutoriu pe mucoase, are o acţiune uşor astringentă, slab dezinfectantă şi anestezică; este indicată de asemenea în inhalaţii, în rinofaringite uscate, atrofice şi în sinuzitele decongestive.

Doze: la adulţi 2—10 g în 24 de ore; la copii 0,20 g pe an de vîrstă.

Preparate obţinute din fenicul *(Fructus Foeniculi)*

Din fenicul se prepară tinctura de fenicul. Intră în compoziţia tincturii carminative în proporţie de 2% (DAB/D). Se folosesc fructele denumite impropriu seminţe de la planta *Foeniculum vulgare* Miller — fam. *Umbeliferae*. Fructele de fenicul conţin 1—6% ulei volatil (FR prevede 3%) cu 50—60% anetol (CXXXVII), eter metilic al propenilfenolului, pinen, camfen, felandren, dipenten, l- şi d-fenchonă (CXXXVIII), metilcavicol (estragol) (CXXXIX), feniculina (eter dimetilalilic al p-propenilfenolului) (CXL), acid anisic, aldehidă anisică etc.

În fructe se mai găsesc: acid cafeic, 5% pentosane, 3% pectine, 14—22% proteine şi grăsimi.



CXXXVII *Anetolul* — CXXXVIII *Fenchona (−) şi (+)* — CXXXIX *Estragolul* — CXL *Feniculina*

Tinctura de fenicul *(Tinctura Foeniculi)*

Este oficializată în DAB/D şi Helv V care o prepară din fructele de fenicul pulverizate groscior, luate în proporţie de 20% prin percolare cu alcool 70°.

Se prezintă ca un lichid limpede, galben-verzui pînă la brun-verzui, cu miros şi gust de fenicul. La amestecare cu un volum egal de apă dă un lichid cu aspect lăptos-verzui; cu alcoolul şi glicerolul dă amestecuri opalescente, D=0,880—0,900 (DAB/D). La evaporare lasă 3,8% reziduu (Helv V).

Pentru identificare DAB/D prevede separarea cromatografică pe Kiesegel G, folosind ca developant amestecul de benzen: acetat de etil

(95 : 5), iar ca revelator soluția de 2% vanilină în acid sulfuric concentrat. După developare placa cromatografică se menține la 20° pînă la evaporarea solventului, se pulverizează reactivul și se încălzește în etuvă la 120° timp de 3 minute; apare un spot roșcat cu Rf=0,60—0,75 identic cu al etalonului constituit din soluție de 2% anetol în cloroform.

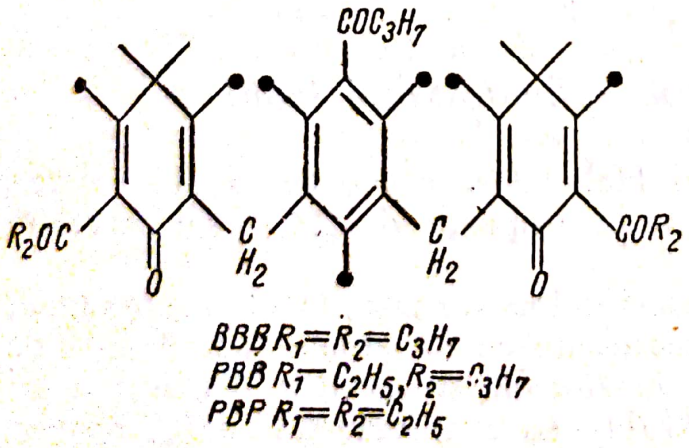
Întrebuințări. Tinctura de fenicul este un tonic stimulent al funcțiilor digestive, carminativ, stimulează secreția lactată, fluidifică secrețiile bronșice. Este indicată ca antispastic în spasmele ușoare ale tubului digestiv, în bronșite. Este contraindicată la ulcer gastric și duodenal, enterocolite cronice și acute. Tinctura de fenicul se mai numește și *Essentia ophthalmica* (Helv V), deoarece este folosită și ca adaos în unele ape oftalmice.

Doze: 1,0—1,5 g pe doză.

Preparate obținute din ferigă *(Rhizoma Filicis maris)*

Din rizomul de ferigă se prepară extractul moale de ferigă și extractul concentrat de ferigă. Se folosește rizomul cu resturi de pețioluri, al plantei *Dryopteris filix mas* Schott, fam. *Polypodiaceae* (sin: *Aspidium filix mas* Swartz, *Nephrodium filix mas* Rich). Rizomul de ferigă conține compuși fluoroglucinici (esteri ai acidului butiric cu derivați dimetilfluoroglucinici): acidul filixic (CXLI) considerat pînă în anul 1961 ca fiind o substanță unitară, este un amestec de șase substanțe denumite de A. Pentilla și J. Sundman: acid filixic BBB, PBB, PBP etc. (principalele fiind acestea trei).

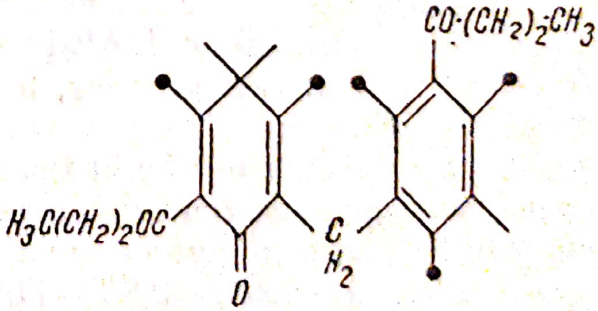
Mai conține acidul flavaspidic (polisticocitrina) (CXLII), albaspidina (polisticalbina) (CXLIII) și aspidinolul (2,6-dioxi-3-metil-4-metoxi-butirofenonă) (CXLIV).



BBB $R_1=R_2=C_3H_7$
PBB $R_1=C_2H_5, R_2=C_3H_7$
PBP $R_1=R_2=C_2H_5$

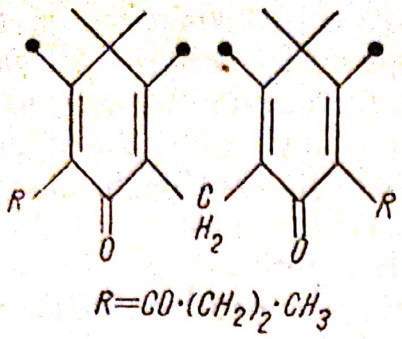
CXLI

Acidul filixic

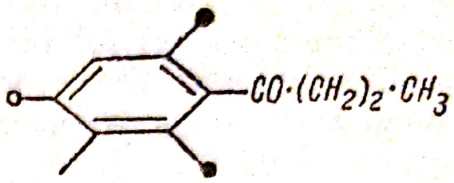


CXLII

Acidul flavaspidic



CXLIII
Albaspidina



CXLIV
Aspidinolul

Numărul derivaţilor cetofloroglucinici este mult mai mare: floraspidinol, floraspină, aspidiol, desaspidina, aspidină, paraspidină, floraspirona şi cercetări recente au arătat existenţa şi a unor derivaţi cu trei şi patru nuclee floroglucinice cuplate.

În afară de derivaţii fluoroglucinici rizomul de ferigă mai conţine: un tanin catehic (acidul filicitanic), acidul protofilicitanic şi alţi tanoizi. Mai conţine 0,04% ulei volatil, 5—6% ulei gras şi o rezină care în realitate este un amestec al produşilor de degradare a componentelor fluoroglucinice.

Produsul vegetal conţine cantităţi foarte variabile de „filicină brută" (amestecul derivaţilor fluoroglucinici cu activitate antihelmintică), dependent de epoca şi locul de recoltare şi de durata depozitării.

Rizomul nu se conservă mai mult de 18 luni (Nord), de aceea FR prevede să se preschimbe anual. Se folosesc numai rizomii care în secţiune au o coloraţie verde-deschis. Această coloraţie este datorită glandelor secretorii cu ulei volatil, care în timp se oxidează şi devine brun.

În afară de aceasta activitatea antihelmintică variază şi ea foarte mult dependent de zona geografică, cel mai activ fiind rizomul recoltat în ţările nordice. FR prevede un conţinut în filicină brută de 1,6%.

Extractul de ferigă *(Extractum Filicis, Oleoresina Filicis maris)*

Este oficializat în FR, Pol III, Ceh II, Sov, Jug II, Helv V, OAB, Nord, Ned, Ital, care îl prepară prin percolare cu eter (excepţie face FR care extrage cu cloroform). Se evaporă solventul, se dozează filicina şi dacă este necesar se diluează cu ulei de arahide (BP) sau de măsline (Jug II). Toate farmacopeele recomandă utilizarea eterului lipsit de peroxizi şi precauţii la concentrare pentru a se evita explozii. Cum extracţia cu cloroform conduce la aceleaşi randamente fără riscurile amintite, FR a oficializat extracţia cu cloroform.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul de ferigă este un lichid neomogen, verde pînă la verde-brun (dar nu brun), cu miros caracteristic, gust acru amar şi astringent. În timp depune cristale şi trebuie omogenizat înainte de întrebuinţare. Pentru omogenizare se încălzeşte la 50°. Este solubil în alcool şi eter, insolubil în apă, parţial solubil în benzină (85%). D=0,996—1,04 (Pol III, Ital, OAB). Indice de refracţie la 40°=1,492.

Pentru identificare se folosesc următoarele reacţii:

— se dizolvă 0,1 g extract în 10 ml alcool, se adaugă 0,2 g talc, 1 ml acid clorhidric, 0,2 g pulbere de zinc, se încălzeşte la fierbere, se filtrează şi se adaugă 0,5 ml soluţie clorhidrică de vanilină; apare o coloraţie roşie care trece în brun (FR);

— soluţia 0,1 g% în alcool, clarificată cu 0,2 g talc se colorează în brun cu o picătură de soluţie de clorură ferică (Sov, OAB);

— 2 g extract se agită cu apă fierbinte; nu trebuie să se perceapă miros de eter (Jug II);

— se topeşte 1 g de hidroxid de sodiu într-un creuzet, se aduce deasupra 0,2 g extract de ferigă şi se agită. Se dizolvă apoi în 10 ml apă şi se filtrează prin filtru G3. Se acidulează cu 10 ml acid clorhidric 5M şi se extrage cu 25 ml eter. Se evaporă eterul şi reziduul se ia cu 1 ml alcool. La tratare cu acid clorhidric concentrat, apare o coloraţie roşie (Nord).

Max von Schantz şi S. Nikula (528) au propus identificarea prin cromatografie în strat subţire pe plăci de Kieselgel G preparate prin adaos de tampon acid citric-fosfat de sodiu=pH 6. Ca developant s-a folosit un amestec compus din părţi egale de cloroform şi eter de petrol cu adaos de 5% alcool absolut, iar ca revelator a servit un amestec de părţi egale de soluţie de clorură ferică 1%, soluţie de fericianură de potasiu 1% care conţine în fiecare ml cîte o picătură de acid azotic concentrat şi o soluţie de Echtblausaltz B 0,1%. În sistemul dat se pot separa următoarele combinaţii: acid filicic (Rf=0,9), albaspidină (Rf=0,87), desaspidină (Rf=0,82), aspidinol (Rf=0,41) şi două combinaţii necunoscute cu Rf=0,75 şi Rf=0,51. Nu au fost găsite: aspidina şi floraspina.

Aceiaşi autori (529) folosind plăci de Kieselgel G tamponate, au modificat solvenţii de developare: hexan: cloroform (1 : 1) cu 5% alcool, cît şi revelatorul: Echtblausalz BB pentru acidul flavaspidic, Echtblausalz B pentru albaspidină şi acid filicic, iar aspidinolul, desaspidina şi aspidina au fost revelate în U.V.

R. Klevstrand (530) dă o metodă de dozare prin cromatografie pe hîrtie, folosind ca fază staţionară: 60 ml formamidă, 2 g acid ascorbic, 0,9 g bicarbonat de sodiu şi 140 ml acetonă, iar ca fază mobilă eter de petrol şi cloroform 1 : 1. Se obţin trei spoturi vizibile în U.V. din care cel inferior (Rf=0.6—0,7) corespunde acidului flavaspidic. Se extrage cu cloroform spotul decupat şi se determină extincţia la 290 nm.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul de ferigă trebuie să conţină 25% filicină brută (Pol III, Ceh II, Jug II, Ital). Sov prevede limite cuprinse între 25—28%. FR prevede 18—23%, iar Ital prevede 21±1%. Nord şi OAB nu dau nici limite pentru filicină, nici nu indică metode de dozare. Pentru dozare se dizolvă extractul în eter, se agită cu soluţie de hidroxid de bariu trecînd filicina în stare solubilă, se separă stratul apos, se acidulează cu acid clorhidric cînd se eliberează filicina, se extrage cu eter şi se aduce reziduul eteric la greutate constantă.

Farmacopeele nu prevăd evaluarea biologică a activităţii preparatelor de ferigă. Literatura discută diferite metode care folosesc ca reactiv biologic peştii roşii (Carassius auratus), ascarizii (*Ascaris lumbricoides*) şi rîmele (*Lumbricus terrestris*) (531, 532).

K. Seelkopf (533) infestează şoareci cu *Hymenolepis diminuta*, folosind ca etalon rotlerina. K. Jentzsch (534) foloseşte viermi din specia *Eisenia foetida*, şi ca etalon hexilrezorcinolul. L. Lamson şi M. Ward (535) consideră că cel mai bine se pretează *Ascaris* de la porc care se aseamănă foarte bine cu *Ascaris* de la om.

A. Carlson şi E. Backstrom (536) arată că între determinarea fotocolorimetrică şi acţiunea antihelmintică există o relaţie liniară în timp ce H. J. Toft (537) a găsit extracte de ferigă care după 2—3 ani de conservare erau mai active biologic, decît iniţial deşi conţinutul în filicină scăzuse considerabil.

M. Kostolowska (538) a găsit după trei ani o scădere a toxicităţii de 75%.

Extractul de ferigă concentrat *(Extractum Filicis concentratum)*

Este oficializat în Helv. Pentru a debarasa extractul de ferigă de grăsimi şi colorantul verde care este extras de eter alături de filicina brută, aceasta este transformată în sare de bariu solubilă în apă, şi este apoi eliberată prin acidulare şi extracţie cu eter. Operaţia de purificare se poate realiza şi cu alte substanţe alcaline, dar se preferă hidroxidul de bariu, pentru că deşi este solubil în apă prezintă avantajul că nu saponifică grăsimile, evitîndu-se formarea de emulsii în cursul separărilor. Extractul eteric realizat prin percolarea a 100 g produs vegetal este concentrat la 60 g şi agitat în pîlnie de separare cu 200 g soluţie 3% hidroxid de bariu în apă. Se separă stratul apos care se acidulează cu acid clorhidric diluat şi se extrage cu eter filicina brută eliberată.

Se prezintă sub formă de bucăţi afînate, uşoare, brun-deschis, cu miros caracteristic şi aproape fără gust. 0,20 g extract concentrat trebuie să se dizolve complet în 2 ml eter sau în 2 ml ulei de măsline,

Scanned with OKEN Scanner

dînd o soluţie limpede. Se topeşte între 75—94°. Este insolubil în apă, solubil în alcool 70°, uşor solubil în eter, acetonă, cloroform şi eter acetic. Greu solubil în eter de petrol, solubil în 10 părţi ulei de măsline. Se solubilizează, cu descompunere parţială, în soluţii alcaline.

Pentru identificare se prepară o soluţie alcoolică foarte diluată care se tratează cu o picătură de soluţie de clorură ferică, apărînd o coloraţie brună-închis.

Helv nu prevede dozarea filicinei, considerînd suficiente caracteristicile înscrise la acest produs.

Intrebuinţări. Preparatele de ferigă sînt folosite contra infestării cu cestode datorită prezenţei derivaţilor de floroglucină esterificaţi cu Filicina manifestă o acţiune paralizantă asupra musculaturii viermilor, acidul butiric. Acidul filicinic nu este dotat cu acţiune antihelmintică. determinînd desprinderea acestora de pe peretele intestinului. Sînt suficiente cantităţi care să asigure o concentraţie în mediul intestinal de 1‰ (539).

După desprinderea viermilor de pe intestin, care are loc în aproximativ 4 ore de contact, este necesară administrarea unui purgativ pentru a-i elimina. Nu se va folosi pentru aceasta uleiul de ricin care solubilizînd filicina favorizează resorbţia, cu pericolul de a provoca un efect toxic şi asupra organismului gazdă. H. A. Oelkers (540) a demonstrat că filmarona (ca şi timolul, p-cimolul şi ascaridolul) sînt mai active asupra viermilor dacă sînt administrate sub forma de emulsie sau suspensie apoasă. Acest fenomen îşi găseşte explicaţia în faptul că în aceste condiţii substanţele antihelmintice se dizolvă în mediul alcalin din intestin, pe cînd din soluţia uleioasă sînt mai greu cedate (541).

Doze: extractul de ferigă pentru a da rezultate maxime se administrează pacienţilor care au fost supuşi cu 24—36 de ore înainte la o dietă uşoară cu lapte, pîine, ceai, ouă. Seara se administrează un purgativ salin şi dimineaţa o cafea cu lapte. După o oră se administrează 2—2,5 g extract în capsule, apoi la jumătate de oră cîte o capsulă pînă se ajunge la doza de 6—8 g. O oră după administrarea ultimei capsule se administrează un purgativ. După W. Huttel (542) un bun adjuvant îl constituie administrarea siropului de eter. În cazul nereuşitei, tratamentul poate fi reluat după 7 zile.

Menţionăm că există cazuri cînd o tenie nu a putut fi eliminată decît la al 6-lea tratament consecutiv. În ce priveşte doza maximă, farmacopeele diferă în prevederi de la 5 g (Ned) la 8 g (Ceh II, Jug, Sov) şi 10 g (FR, Pol III, Nord OAB).

Extractul concentrat de ferigă se administrează în doze de 1 g cu o doză maximă de 3 g.

Stabilitatea extractului de ferigă este limitată, activitatea putînd scădea într-un an la 50% din valoarea iniţială. Doza minimă letală la

Scanned with OKEN Scanner

peşti creşte în timp de 18 luni de la 0,04 la 0,176. Păstrat în fiole sau în capsule gelatinoase conservarea este bună timp de 12—18 luni. Nord prevede un termen de valabilitate de 2 ani. FR şi Jug II indică obligativitatea reanalizării după un an.

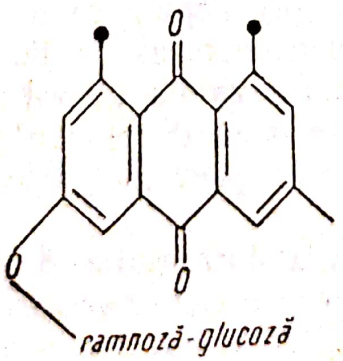
Preparate obţinute din frangula (*Cortex Frangulae*)

Din coaja de frangula se prepară extractul fluid şi extractul uscat. Se foloseşte scoarţa trunchiului şi a ramurilor arbustului *Rhamnus frangula* L. fam. *Rhamnaceae*, conservată cel puţin 1 an sau care înainte de uscare a fost încălzită 60 de minute la 100°. Coaja de frangula conţine 1,5—5% derivaţi oximetilantrachinonici şi liberi sau sub formă glicozidică (FR prevede minimum 2% oximetilantrachinone totale).

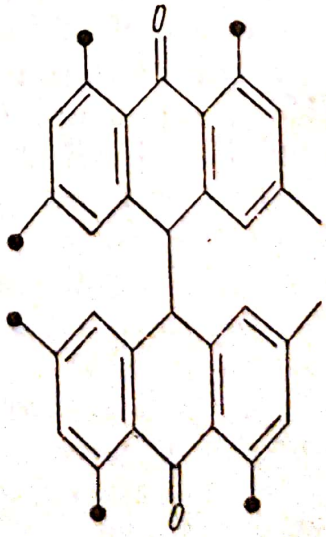
Sub formă glicozidică se găseşte glicozidul primar glucofrangulozidul constituit din frangulaemodină (LIII) o moleculă ramnoză şi două molecule glucoză şi glicozidul secundar frangulozidul constituit din frangulaemodină şi o moleculă ramnoză. Formele libere sînt frangulaemodina, acidul crisofanic (LIV) (crisofanol) şi acidul emodinic (CXLVIII).

Atît formele glucozidice, cît şi cele libere se află în produse în stare oxidată (antrachinonică) şi în stare redusă (antronică şi antranolică) (CXLV) (CXLVI) (CXLVII).

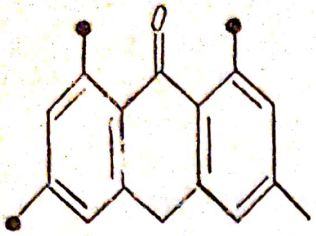
Glucofrangulozidul este solubil în apă şi se găseşte numai în scoarţa proaspătă sau de curînd recoltată. H. Muhlemann şi H. Schmid (543) au arătat că glicozidul primar se află sub forma de biantronă, adică agliconul este constituit din două molecule de glucofrangulină cuplate. Pe de altă parte aceşti autori consideră că fracţiunea glucidică a gluco-



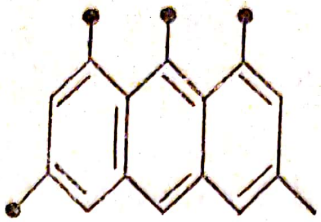
CXLV



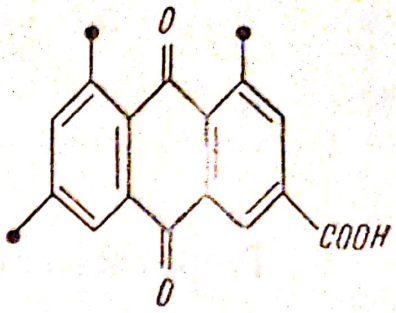
Glucofrangulina



CXLVI
Emodinantrona



CXLVII
Emodinantranolul



CXLVIII
Acidul emodinic

frangulinei este constituită numai dintr-o moleculă de glucoză şi o moleculă ramnoză. Aceasta se scindează sub acţiunea ramnodiastazei, trecînd în frangulozid, formă sub care se găseşte în scoarţa uscată şi în produsele obţinute prin extracţie.

În afară de derivaţii oximetilantrachinonici se mai găsesc taninuri, ceruri, steroli, flavonoide.

Frangulaemodina este un amestec de 1, 3, 8-trihidroxi-6-metilantrachinonă şi 4, 5, 7 trihidroxi-2-metilantrachinonă şi este identică cu emodina şi reumemodina din revent şi cascara.

Frangulozidul (emodin-ramnosid) este 4, 5, 7-trihidroxi-2-metilantrachinon-1-ramnozid identic cu ramnoxantina, frangulina, avornina.

Extractul fluid de frangula *(Extractum Frangulae fluidum)*

Este oficializat în majoritatea farmacopeelor care îl prepară prin dizolvarea extractului de frangula uscat în alcool de 80° (FR), amestec de părţi egale apă cu alcool 70° (Jug II) sau alcool 70° (ÖAB) în concentraţie de 20% (FR) sau 33 g% (ÖAB). Ital, Sov DAB/D şi Franc prepară extractul fluid de frangula prin epuizare a 100 g produs vegetal cu apă fierbinte după care concentrează la 80 g şi completează la 100 g cu alcool (Ital) sau epuizează cu alcool 30° (Franc, Sov) sau alcool 70° (DAB/D). Extracţia se execută în conformitate cu prevederile farmacopeei, aducîndu-se la titrul prevăzut prin diluare cu alcool de concentraţia folosită la extracţie.

Z. Kubiac (544) arată că la prepararea extractului de frangula se poate supune scoarţa la acţiunea ultrasunetelor care favorizează extracţia ulterioară a glicozizilor.

Dimpotrivă, dacă aplicarea ultrasunetelor se face în masa extractului fluid, are loc o puternică dedublare a componentelor active fără însă să fie influenţată activitatea enzimelor (544).

J. I. Samocy-Varga (337) a experimentat extracţia apoasă prin turboextracţie, obţinînd reziduuri la evaporare de 10—11%.

Scanned with OKEN Scanner

Este un lichid limpede, brun-închis, cu gust amar şi astringent. La evaporare lasă un reziduu de 18% (FR), 12—17% (Franc), 16—23% (Sov), 30% (ÖAB).

Pentru identificare farmacopeele prevăd diluarea extractului cu apă (1 : 4) şi extragerea glicozidelor cu eter (10 ml). Stratul eteric colorat în galben (acid crisofanic) este supus reacţiei Bornträger (cu amoniac diluat) cînd stratul apos se colorează în roşu-vişiniu (oximetilantrachinone). ÖAB extrage glicozidele cu benzol.

DAB/D prevede identificarea glicozidelor după separarea cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G; folosind ca developant amestecul de acetat de etil : metanol : apă (100 : 17 : 13). Plăcile uscate la 20° sînt pulverizate cu soluţie 2 N de hidroxid de potasiu şi se examinează la lumina zilei şi în U. V. faţă de un etalon preparat din 0,010 g aloină dizolvată în 4 ml metanol. Se observă un spot clar roşu-violet şi în U. V. un spot brun-violet fluorescent cu Rx = 0,70—0,95 (545).

Pentru determinarea cantitativă FR procedează astfel: 5 g extract fluid se diluează cu alcool 80° în balon cotat de 25 ml; 0,25 ml din această soluţie se fierbe 15 minute la reflux cu 7,5 ml acid acetic, apoi în continuare 15 minute cu eter şi se trece în pîlnie de separare cu 15 ml hidroxid de sodiu 30% şi 25 ml hidroxid de sodiu soluţie 5% cu 2% amoniac. Se separă şi se repetă extracţia soluţiei eterice pînă ce se colectează 100 ml soluţie alcalină. Se încălzeşte această soluţie timp de 20 de minute şi după răcire se stabileşte extincţia la 530 nm în cuva de 0,5 cm, faţă de o soluţie de clorură de cobalt 1% care corespunde extincţiei unei soluţii de 0,36 mg 1,8-dihidroxiantrachinonă.

Celelalte farmacopee folosesc acelaşi principiu la dozarea glicozizilor oximetilantrachinonici, metoda de dozare diferind fie în ce priveşte acidul folosit pentru dedublarea glicozidului: acid sulfuric (Sov), acid clorhidric (Nord); solventul folosit pentru extracţia glicozidelor: cloroform (Sov), butanol (Nord); fie etalonul de comparare: soluţie 0,05% de 1, 8-dihidroxiantrachinonă în acid acetic (DAB/D), un etalon de culoare: 4,50 Co + 2,50 Fe (Nord) sau o extincţie fixă: 0,491 (ÖAB).

ÖAB efectuează iniţial determinarea derivaţilor antrachinonici prin fierberea la reflux a extractului cu acid acetic (hidroliza glicozidului) extracţia cu eter a antrachinonelor şi a antranolilor şi trecerea acestora în soluţie alcalină. Antrachinonele reacţionează puternic în mediul alcalin colorîndu-se în roşu-vişiniu, antranolii dau o slabă coloraţie care nu influenţează dozarea. Se determină extincţia care exprimă conţinutul în antrachinone şi se determină apoi pe altă probă din soluţia alcalină, totalul antrachinone + antranoli, prin încălzire timp de

Scanned with OKEN Scanner

2 ore a soluţiei, cînd antranolii trec în antrachinone şi culoarea soluţiei alcaline se intensifică. Se determină din nou extincţia antrachinonelor totale, diferenţa între cele două extincţii, reprezentînd conţinutul în antranoli (546). Sov prevede determinarea gravimetrică a glicozidelor extrase. L. Morisio şi G. Negro (547) propun o metodă gravimetrică de dozare a antrachinonelor (prin extracţie cu eter) şi a antraglicozidelor (prin dedublare cu acid clorhidric la 100° timp de 20 minute şi extracţie cu eter). Metoda poate fi transpusă colorimetric, cînd reziduul evaporării soluţiilor eterice se dizolvă în soluţie de hidroxid de potasiu 5% şi se determină extincţia.

Extractul fluid de frangula conţine 1,5% oximetilantrachinone totale (FR, DAB/D); alte farmacopee prevăd concentraţii diferite: 1,2% (Sov), 2,5% (ÖAB). Unele farmacopee nu indică nici limite, nici metode de dozare (Ital, Franc), în timp ce alte farmacopee prevăd şi proporţia de derivaţi antranolici (cel mult 30% din totalul de antraglicozide).

Extractul fluid are o conservare limitată. ÖAB prevede trei luni.

Z. Kubiac (548) studiind stabilitatea extractului fluid de frangula, dependent de concentraţia alcoolică, a arătat că glucofrangulina hidrolizează (pînă la 55%) în apă şi soluţie hidroalcoolică la emodină şi frangulină. La concentraţii alcoolice mai ridicate (alcool 60°), deşi hidroliza parţială nu este împiedicată, produsele se pot conserva timp de 2 ani. În alcool 90° şi 95° glucofrangulina nu hidrolizează. Autorul propune şi o metodă cromatografică prin care se poate stabili vechimea preparatului.

Extractul uscat de frangula *(Extractum Frangulae siccum)*

Extractul este oficializat în FR, Sov, Jug, Nord, ÖAB, care îl prepară prin epuizarea produsului vegetal cu alcool 80° (FR) alcool 70° (Sov, Jug, ÖAB) sau alcool 40° (Nord). Principiile active din frangula se extrag anevoie chiar dacă se aplică percolarea fiind necesară uneori o cantitate de 20 părţi alcool 70° pentru a epuiza o parte de produs vegetal.

În ce priveşte concentraţia alcoolului, studiile au demonstrat că deşi se obţin randamente apropiate la extracţia cu apă, alcool 30° şi alcool 80° (în jur de 13% substanţe totale extrase) conţinutul în emodine al extractului variază foarte mult: 1,78 g% în extractul apos, 5,4 g% la extracţia cu alcool 30° şi 13,96 g% cînd se foloseşte alcool 80° (747). Din aceste considerente FR a oficializat alcoolul 80° pentru extracţia antraglicozidelor.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul concentrării soluției extractive, separă o masă rezinoasă care antrenează și glicozidele și care nu se redizolvă decît în alcool de cel puțin 70°. Acesta este alt motiv pentru care FR folosește pentru extracție alcoolul 80°. Pe de altă parte, spre deosebire de alte extracte uscate, soluția concentrată la consistența de extract fluid nu se filtrează înainte de a continua concentrarea, ci se aduce la sicitate ca atare. Jug nu ține seama de acest considerent și filtrează, după care evaporă la sec, la 50°. Aducerea la titrul prevăzut se face cu lactoză (FR).

Pe de altă parte, într-un studiu al extractului de frangula, Fischer Jørgensen (549) arată că efectul biologic este produs de glicozidele hidrosolubile și pe această bază propune prelucrarea unui extract apos și o atenție deosebită la concentrare.

Extractul uscat de frangula se prezintă ca o pulbere brună, higroscopică, cu gust amar. Soluția apoasă 1% este tulbure. Pentru identificare și dozare se folosesc aceleași metode descrise la extractul fluid de frangula. Un procedeu de identificare cu caracter limitativ este înscris în Nord care fierbe trei ore la reflux amestecul de 0,05 g extract uscat, 10 ml acetonă și 1 ml clorură ferică soluție 25% și evaporă la sicitate. Reziduul se ia cu 20 ml butanol care se trece în pîlnie de separare și se spală cu 5 ml apă. Extractul uscat rămas în balon se fierbe în continuare cu 15 ml acid clorhidric 2 M și apoi cu 15 ml butanol. Soluția butanolică spălată cu apă și soluția butanolică folosită la extracția acidă se aduc în balon cotat cu ajutorul a 30 ml metanol și se completează la 100 ml cu amestec de părți egale, soluție 2 M hidroxid de sodiu și soluție 2 M hidroxid de amoniu. După 15 minute se filtrează, 5 ml de filtrat se tratează cu 20 ml metanol și se diluează la 100 ml cu amestec alcalin. Trebuie să se obțină o culoare mai puternică decît etalonul constituit din 4,50 ml Co și 2,50 ml Fe. Această farmacopee nu prevede limită pentru antranglicozide.

FR prevede ca extractul uscat de frangula să conțină cel puțin 7,5 g% oximetilantrachinone. Aceeași concentrație o indică și ÖAB care precizează că din derivații antrachinonici, procentul de antranoli nu trebuie să depășească 30%. Sov prevede dozarea gravimetrică a oximetilantrachinonelor eliberate prin hidroliză cu acid sulfuric și extrase cu cloroform. Reziduul evaporării cloroformului trebuie să corespundă la o concentrație de 6% derivați antrachinonici.

Extractul de frangula dezamarat
(Extractum Frangulae examaratum)

Dacă în procesul de preparare al extractului uscat se intercalează adăugarea de oxid de magneziu, acesta formează cu substanțele amare

Scanned with OKEN Scanner

compuşi insolubili care sînt separaţi prin filtrare. Procedeul conduce însă la pierderi de principii active la preparare şi la inactivarea mai rapidă a extractului.

Întrebuinţări. Preparatele de frangula au proprietăţi purgative asemănătoare preparatelor de cascara, care se datoresc prezenţei formei glicozidice secundare şi a antranolilor liberi. Antranolii prin scindare enzimatică sau acidă şi oxidare ulterioară trec în emodină mai puţin activă.

Pe de altă parte scoarţa de frangula proaspăt recoltată, posedă proprietăţi iritante, provocînd greaţă, vomismente şi colici. Această acţiune se datoreşte faptului că în drog frangula emodinantrol ramnoglucozidul trece în frangula emodinantranol ramnozidul (frangularozidul) şi apoi în antranol liber. Aceşti produşi de dedublare sînt iritanţi ai mucoasei stomacale şi ai intestinului subţire. Prin învechirea produsului vegetal, aceşti produşi iritanţi suferă un proces de oxidare, trecînd din frangularozid în antrachinonglicozid şi respectiv din antranol liber în emodină.

Antrachinonglicozidul ajunge în intestinul gros unde acţionează după ce a suferit sciziunea enzimatică cu eliberarea emodinei, în timp ce emodina neprotejată de fracţiunea glucidică este metabolizată mai înainte de a ajunge în intestinul gros. În intestinul gros emodina slab activă este redusă la forma antronică şi antranolică sub acţiunea enzimatică.

Dependent de doză, produsele de frangula sînt laxative sau purgative, acţiunea purgativă fiind legată de creşterea peristaltismului intestinului gros.

Doze: extractul fluid se administrează ca atare: 1—2 g în 24 de ore.

Extractul uscat: 0,20—0,40 g pe zi în pilule.

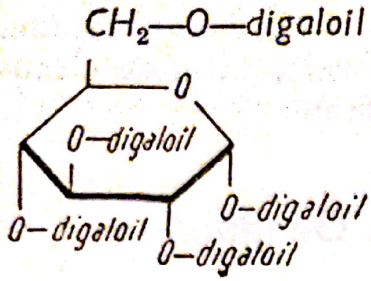
Decoctul de frangula 1—1,5%; se asociază cu decoctul de boldo în cantităţi egale în tratamentul insuficienţei hepatice şi al constipaţiilor cronice, în doze de 100 g o dată sau de 2 ori pe zi.

Stejan

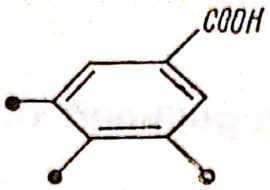
X Preparate obţinute din gale (*Gallae turcicae*)

Din gale se prepară tinctura de gale. Se folosesc formaţiunile anormale apărute pe mugurii plantei *Quercus robur* L. şi *Quercus oetraea* (Matt.), Liebl, fam. *Fagaceae*, ca urmare a înţepăturilor insectei *Cynips gallae tinctoriae* Olivier. Ele conţin 36—72% tanin care este constituit în majoritate din pentadigaloilglucoză (CXLIX), 3% acid galic (CL), 2% acid elagic (CLI), acid ciclogalifaric şi hidraţi de carbon.

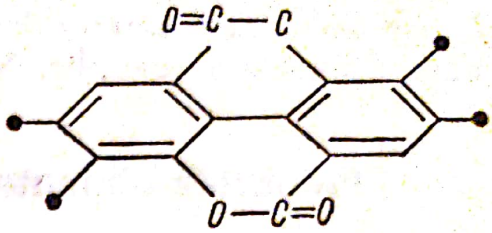
Scanned with OKEN Scanner



CXLIX
Pentadigaloilglucoza



CL
Acidul galic



CLI
Acidul elagic

Tinctura de gale *(Tinctura Gallae)*

Este oficializată în Pol, Jug II, Helv V, ÖAB care o prepară din gale luate în proporţie de 20% prin macerare repetată cu alcool 50° (Pol, Helv V) sau alcool 70° (Jug II, ÖAB). Tinctura se aduce la titlul de 10% tanin (Pol). Alte farmacopee nu dozează taninul (Jug II, Helv V) sau prevăd o reacţie de identitate limitativă (ÖAB): 2 ml din soluţia de tinctură 5% în apă se tratează cu 2 ml soluţie de acetat de sodiu 10% şi 1,5 ml soluţie acetat de plumb 5%; se încălzeşte 3 minute pe baie şi după 30 de minute se filtrează. 2 ml filtrat trebuie să prezinte tulbureală netă la adăugarea unei noi cantităţi de soluţie acetat de plumb (0,10 ml).

Tinctura de gale este un lichid roşu-brun, cu gust puternic astringent, cu reacţie acidă care se tulbură la amestecare cu apă şi dă soluţii limpezi cu glicerolul şi alcoolul diluat. La evaporare lasă un reziduu de 14% (Helv V, Pol) sau mai mic 11% (Jug II), 12% (ÖAB). Pol prevede şi reziduul la calcinare 0,15—0,22%.

Pentru identificare se foloseşte coloraţia albastră-închis pe care o dă cu clorura ferică (Jug II, Pol), în timp apare şi un precipitat negru-albăstrui (Jug II, Pol Helv V). ÖAB prevede aceeaşi reacţie, dar cu caracter semianalitic: 10 ml din amestecul de 1 ml tinctură cu 600 ml apă se colorează albastru intens cu o picătură de soluţie de clorură ferică. Dozarea taninului se face după una din metodele generale descrise la alte tincturi cu taninuri (*hammamelis, geum, rathania*).

Intrebuinţări. Tinctura de gale, datorită taninului pe care-l conţine are o acţiune astringentă, hemostatică de suprafaţă (prin precipitarea proteinelor), antiinflamatoare, dezodorizantă. Este indicată în epistaxis, hemoroizi, seboree, degeraturi, unele eczeme exsudative, arsuri delimitate. Se administrează extern în soluţii 1% (ape de gură), unguente (10%), ovule, inhalaţii. Intern se administrează cu prudenţă numai în cazuri de intoxicaţii cu alcaloizi sau metale grele. Nu se administrează

Scanned with OKEN Scanner

intern, deoarece poate da loc la tulburări renale şi necroza ficatului. Chiar aplicaţiile externe nu trebuie făcute pe suprafeţe întinse denudate, deoarece se resoarbe. Nu se administrează în clisme.

Preparate obţinute din genţiană (*Radix Gentianae*)

Din genţiana se prepară tinctura de genţiana, tinctura de genţiana compusă, extractul fluid, extractul moale şi extractul uscat. Genţiana intră şi în compoziţia tincturii de China compusă în proporţie de 2% (Ned), 4% (FR VI, Jug, Pol, ÖAB şi DAB/F), 5% (Hung); a tincturii de absint compusă în proporţie de 2% (ÖAB) şi a tincturii amare în proporţie de 2% (Ceh), 5% (FR, ÖAB), 6% (Pol, Jug). Se foloseşte rădăcina şi rizomul plantei *Gentiana lutea* L. fam. *Gentianaceae* — *Gentianeae*.

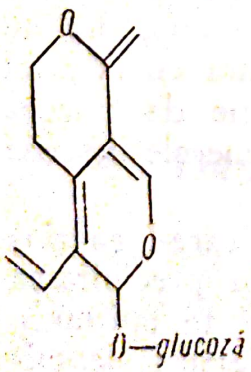
Rădăcina de genţiana conţine 1—2% gentiopicrozid, principalul glicozid amar care prin hidroliză se scindează în glucoză şi gentiogenină cu următoarea structură: (CLII).

În afară de gentiopicrozid (gentiopicrină) indice de amăreală 1 : 12 000, rădăcina de genţiana mai conţine şi alte glicozide amare: gentiamarina, gentiacaulina, amarogentina (indice de amăreală 1 : 58 milioane) de 10 ori mai amară ca brucina, gentina care se scindează în glucoză, xiloză şi izogentizina (550), (551), (552).

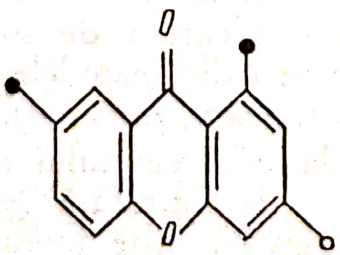
Rădăcina de genţiana mai conţine şi pigmenţi xantonici liberi gentizina (CLIII) (gentianina, acid gentisic) care este 1,7-dioxi-3-metoxixantona şi izogentizina (CLIV) (1,3-dioxi-7-metoxixantona).

Mai conţine un alcaloid gentianina (CLV), (o lactonă a acidului 4-(2-oxietil)-5-vinilnicotinic).

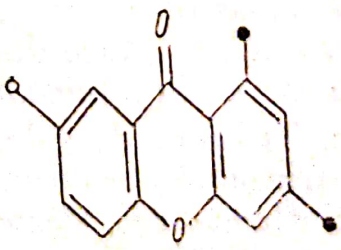
Rădăcina este bogată în glucide (47%) între care 10% pectină, 4% gentianoză (un trizaharid care la hidroliză enzimatică dă fructoză



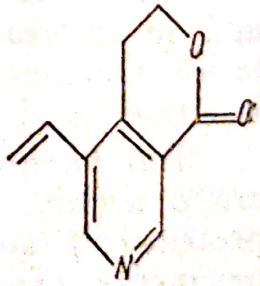
CL II
Gentiopicrozidul



CLIII
Gentisina



CLIV
Izogentisina



CLV
Gentianina

și gentiobioză), 2% gentiobioză, 9% zaharuri reducătoare. Mai conține o sterină (gentiosterina), acizi (gentizic — dioxibenzoic, ascorbic), enzime (invertina, emulsina, peroxidaze) și mucilagii.

Tinctura de genţiană *(Tinctura Gentianae)*

Este oficializată în majoritatea farmacopeelor (FR, Ceh, Pol, Jug, DAB/D, Helv, ÖAB, Ital, Franc, Ned) care o prepară din 20% produs vegetal prin percolare (FR, Franc, Ital), macerare (Ceh, Pol, Jug, DAB/D, ÖAB) sau dizolvarea extractului uscat în proporţie de 6%, în alcool diluat (Helv). Pentru extracţie se foloseşte alcool 70° (excepţie fac Franc, Ital, care extrag cu alcool 60°).

Prepararea tincturii de genţiana a constituit obiectul unor cercetări referitoare la oportunitatea folosirii drogului stabilizat. Această preocupare îşi are originea în observaţia că drogul stabilizat conţine 2,5% glicozide, în timp ce drogul uscat conţine numai 1,5%. De altă parte există posibilitatea ca produsul vegetal să fi suferit un proces de fermentare care îl face impropriu uzului farmaceutic, de aceea FR prevede o probă de control (reziduul extracţiei cu alcool 70° la reflux trebuie să fie de 33%).

Extracţia prin percolare duce la randamente superioare macerării (53) şi la produse cu stabilitate crescută (553), la aceasta, contribuind şi concentraţia alcoolică, recomandîndu-se alcoolul 70°.

Tinctura de genţiana este un lichid limpede, roşu-brun, cu miros caracteristic şi gust puternic amar. Densitatea: 0,905—0,915 (DAB/D, Ceh, ÖAB); 0,914—0,929 (Pol, Ned); 0,917—0,930 (Jug). Formează amestecuri limpezi cu alcoolul diluat sau cu o cantitate egală de alcool 95°, cu apa dă amestecuri opalescente, se amestecă cu siropul şi glicerolul dînd soluţii opalescente. La evaporare lasă un reziduu care variază după farmacopee: 2,3% (FR), 4,5% (Ceh, Jug), 5% (ÖAB), 5,5—6,0% (Helv), 5,8—7% (Franc), 6% (Ned), 6—8% (Pol). Reziduu la calcinare 0,046—0,070% (Pol).

Pentru identificare se recomandă următoarele reacţii:

— 1 ml tinctură diluată cu 1 ml apă se colorează în brun cu o picătură de clorură ferică (FR, Helv);

— 2 ml tinctură se tratează cu 2 ml acid sulfuric, apare o coloraţie brună. Soluţia se diluează cu 25 ml apă; se formează un precipitat abundent (FR);

— soluţia apoasă este acidă la turnesol (Ital);

— DAB/D prevede identificarea după separarea cromatografică pe Kieselgel G: 2,5 ml tinctură se evaporă la 1 ml, se fierbe cu 10 ml acid sulfuric N şi se filtrează. Filtratul se amestecă cu 5 ml soluţie de amo-

Scanned with OKEN Scanner

niac 6 N şi se agită cu eter. 2 ml soluţie eterică se aduce prin evaporare la 0,1 ml şi se aplică pe placa cromatografică. Pentru developare serveşte amestecul de acetat de etil : metanol : apă (100 : 17 : 13). Placa uscată la 20° se pulverizează cu tetraiodobismutat de potasiu. Apare un spot brun-portocaliu cu Rx cuprins între 1,90 şi 2,40 faţă de spotul etalonului preparat din 0,005 g clorhidrat de chinină, o picătură amoniac 6 N şi 20 ml metanol, care are Rf=0,13—0,45.

Indice de amăreală: 1 000 (FR, Ceh, ÖAB, DAB/D).

Tinctura de genţiană compusă *(Tinctura Gentianae composita)*

Este oficializată de BP care o prepară prin macerarea cu alcool 45°, a amestecului de:

Radix Gentianae	100,0 g
Pericarpium Aurantii	37,5 g
Semen Cardamomi	12,5 g
Alcool 45°	1 000 ml

NF XI umectează amestecul de droguri cu un amestec de 100 ml glicerol, 500 ml alcool şi 400 ml apă, macerează 12—16 ore şi continuă extracţia prin percolare.

Glicerolul se adaugă ca stabilizant pentru a împiedica apariţia de sedimente.

Lichid limpede, roşu-brun, cu miros aromatic şi gust amar. D= 0,955—0,970.

Extractul fluid de genţiană *(Extractum Gentianae fluidum)*

Este oficializat în Nord, care îl prepară prin percolare cu amestec de alcool : apă (1 : 2). NF foloseşte amestec de părţi egale alcool : apă.

Este un lichid galben-brun, cu miros caracteristic şi gust amar. Indice de amăreală 1 : 20 000 (Nord).

Extractul moale de genţiană *(Extractum Gentianae spissum)*

Este oficializat în FR VII, Pol, Ital, Ned, care îl prepară prin macerare cu apă cloroformată şi clarificare cu caolin 5% (FR) sau cu apă fierbinte 90° (Ned, Ital). Pol şi Jap efectuează şi o defecare a extractului apos prin precipitarea pectinelor cu alcool 95° şi filtrare după 48 de ore. Soluţia extractivă se concentrează la 50° pînă la consistenţa de extract moale. Ned prevede 80% reziduu uscat.

Scanned with OKEN Scanner

FR VII recomandă ca extracţia să se facă cu apă cloroformată pentru a evita alterarea soluţiei extractive în cursul macerării care durează 48 de ore şi încă 24 de ore.

Extractul moale de genţiana se prezintă ca o masă brună-închisă, cu miros caracteristic şi gust foarte amar, care cu apa dă o soluţie aproape limpede şi uşor fluorescentă (Ital).

— 1 g extract se dizolvă în 10 g apă, se obţine o soluţie limpede care la tratare cu 1 ml acid clorhidric diluat, depune un precipitat solubil în alcool.

Pol şi Jap prevăd ca extractul moale de genţiana să nu conţină pectine: 10 ml din soluţia 10% în apă nu trebuie să precipite la adăugarea a 5 ml alcool 95°.

Extractul uscat de genţiană *(Extractum Gentianae siccum)*

Este oficializat în Ceh II, Jug II, Helv, ÖAB, care îl prepară prin macerare cu apă cloroformată şi defecare finală prin adaos de alcool (Ceh II) sau prin percolare cu alcool diluat cînd se prepară un extract fluid 1 : 1, conform prevederilor generale, care este filtrat după 48 de ore de menţinere la rece, după care se continuă evaporarea pînă la sicitate (Jug II, Helv, ÖAB). Helv prevede ca 1 g extract uscat să corespundă la 3,3 g produs vegetal.

Extractul uscat de genţiana este o pulbere brună, cu miros caracteristic şi gust foarte amar.

— 1 g extract uscat dizolvat într-un ml apă dă o soluţie tulbure care se limpezeşte cu 2 ml alcool (Jug II).

— Soluţia apoasă 1 : 15 nu trebuie să separe precipitat la tratare cu 5 g alcool 95° (Ceh II).

Indice de amăreală: 1 : 50 000 (ÖAB, Ceh II).

Umiditate 3% (Helv), 5% (ÖAB). Reziduu la calcinare 3% (ÖAB).

Întrebuinţări. Preparatele de genţiana se folosesc ca tonice amare şi eupeptice, stimulînd prin substanţele amare ce le conţin receptorii gustativi şi, în mod reflex, secreţia salivară gastrică şi intestinală. Sînt indicate în anorexii de origine variată, la convalescenţi, dispeptici şi febricitanţi cronici. Acţiunea antipiretică se datoreşte gentiopicrinei (554).

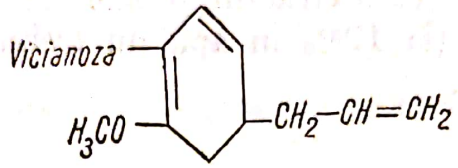
Doze: tinctura de genţiana se administrează ca atare, în picături, în doze de 2—10 g pe zi sau asociată cu alte tincturi. ÖAB prevede doze mici, 0,5—1 g (Jug II indică doze de 2,5 g o dată).

Tinctura de genţiana compusă: 2,5 ml pe zi, dar se poate administra şi mai mult (4—8 ml pe zi).

Extractul fluid: 2—4 g pe zi.
Extractul moale: 0,5—1,0 g pe zi.
Extractul uscat: 0,20 g pe zi.

Preparate obținute din geum (*Rhizoma Gei*)

Din rizomul de geum se prepară tinctura și extractul fluid de geum. Se folosesc rizomul și rădăcinile plantei *Geum urbanum* L. fam. *Rosaceae-Rosoideae*. Rizomul de geum conține un glicozid geina (CLVI)



CLVI
Geina

care prin hidroliză se scindează în eugenol și vicianoză, un dizaharid format din arabinoză și glucoză; substanțe taninoase fără de acid galic și substanțe amare (555).

Tinctura de geum (*Tinctura Gei*)

Este oficializată de FR VII care o prepară prin macerarea drogului luat în proporție de 20%, cu alcool 70°.

Este un lichid limpede, brun-verzui, cu gust astringent și miros de cuișoare.

Extractul fluid de geum (*Extractum Gei fluidum*)

Este oficializat în FR VII, care îl prepară prin percolarea drogului, cu alcool diluat.

Este un lichid limpede, brun-verzui cu gust astringent și miros de cuișoare. Prin agitare cu 3 volume de apă spumifică.

Întrebuințări. Datorită taninurilor pe care le conțin preparatele de geum sînt folosite ca succedanee ale preparatelor de ratania în tratamentul diareelor cronice și al hemoroizilor. Intră și în compoziția unor ape de gură. Tinctura se adiministrează în doze de 2,5—7,5 g ca antidiareic. Extractul fluid se administrează ca atare în picături (20 de picături pe doză) sau în poțiuni asociate cu antidiareice. Extern, în unguente antihemoroidale.

Preparate obținute din grindelia (*Herba Grindeliae*)

Din grindelia se prepară tinctura și extractul fluid. Se folosesc sumitățile florale de la planta *Grindelia robusta* — fam. *Compositae-Asteraceae* — *Solidagineae*. Sumitățile florale sînt acoperite cu o rezină, care reprezintă 21% din drogul uscat. Această rezină este constituită din amestec de acizi ciclici nesaturați și oxiacizi aromatici. În afară de rezine mai conține mici cantități de ulei volatil 0,30% și o saponină (556).

Tinctura de grindelia (*Tinctura Grindeliae*)

Este oficializată în Franc care o prepară prin percolarea sumităților florale luate în proporție de 20%, cu alcool 80°.

Este un lichid galben-verzui, cu miros aromatic și gust amar. La amestecarea cu un volum egal de apă, precipită abundent rezina. La evaporare lasă un reziduu de 3—4%.

Extractul fluid de grindelia (*Extractum Grindeliae fluidum*)

Este oficializat în Franc care îl prepară prin percolare cu alcool 75°.

Este un lichid brun-verzui, rezinos, cu miros aromatic și cu gust foarte amar. La diluare cu 10 volume de apă produce o dispersie tulbure. La evaporare lasă 15—20% reziduu.

Intrebuințări. Preparatele de grindelia sînt folosite în tratamentul bronșitei catarale acute, și îndeosebi în astmul bronșic. Unii autori au atras atenția asupra activității acestor produse pe inimă, acțiune asemănătoare cu a digitalei (557, 558).

Sînt indicate în bronșită și astm ca atare sau în asociere cu preparate de beladona și stramoniu.

Doze: Tinctura: 5—10 g pe doză.

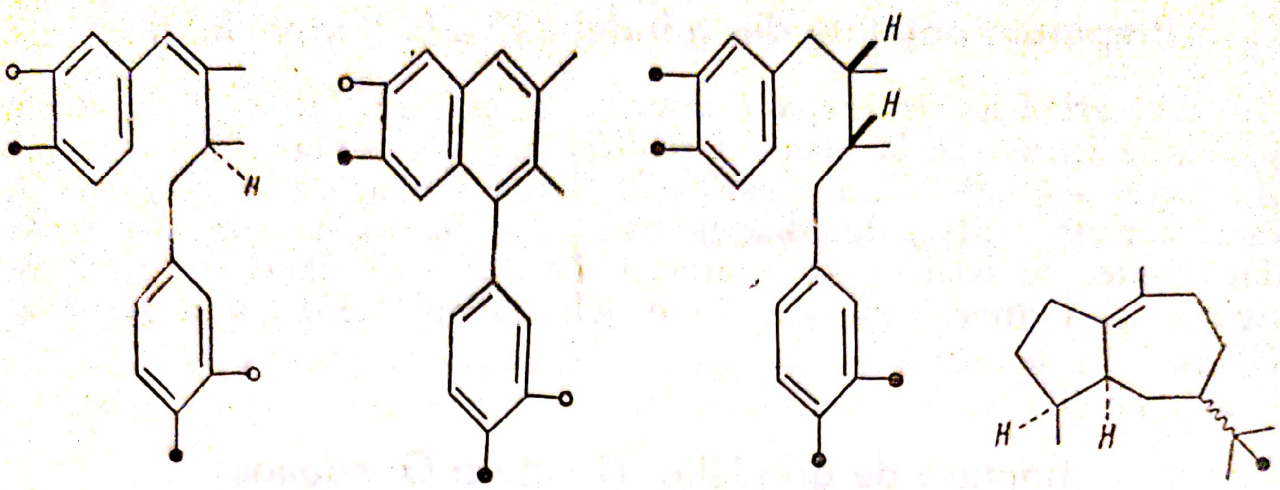
Extractul fluid: 1—2 g pe doză.

Preparate obținute din guaiac (*Lignum Guajaci*)

Din guaiac se prepară tinctura. Se folosește rumegușul lemnului plantei *Guaiacum officinale* L. *Zygophyllaceae* — *Zygophyllaceae*.

Lemnul de guaiac conține aproximativ 20—25% rezină cu 10% acid guajaretic și alți acizi: α- și β-guajaconic (7%), guajacinic 10%, dehidroguajaretic (CLVIII), nordihidroguajaretic (CLIX).

Scanned with OKEN Scanner



CLVII — *Acidul guajaretic*

CLVIII — *Acidul dehidroguajaretic*

CLIX — *Acidul nordihidroguajaretic*

CLX — *Bulnesolul*

Lemnul de guaiac mai conţine 5% ulei volatil constituit din 42—72% alcooli sesquiterpenici între care guajalolul şi bulnesolul (CLX) şi o saponină: guajacosaponina de tip oleanic (XI).

Tinctura de guaiac *(Tinctura Guajaci)*

Este oficializată de Ceh II şi Helv V care o prepară diferit: Ceh solubilizează 20% rezină în alcool 95°, în timp ce Helv o prepară prin dubla macerare (5 şi 2 zile) a rumeguşului de lemn de guaiac, luat în proporţie de 20%, cu alcool diluat.

Tinctura de guaiac este un lichid roşu-brun, cu miros caracteristic. La amestecare cu un volum egal de apă, formează o soluţie tulbure; cu alcoolul şi glicerolul dă soluţii limpezi.

Densitatea: 0,880—0,890 (Ceh II). La evaporare lasă un reziduu de 3% (Helv V), 17% (Ceh II).

Pentru identificare se foloseşte reacţia de culoare (albastru-închis) cu soluţia de clorură ferică.

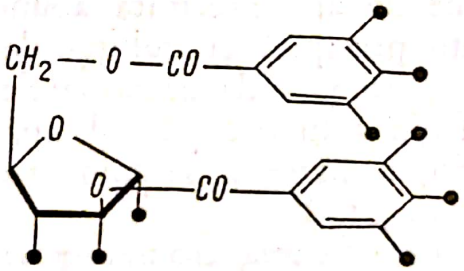
Întrebuinţări. Intern are o acţiune diaforetică şi diuretică cu mărirea eliminării clorurilor şi al acidului uric. S. Marceron şi colab. (559) au demonstrat acţiunea antiartritică, utilă în reumatism, datorită prezenţei guaiacosaponinei. Fiind iritantă pentru tubul digestiv, tinctura de guaiac se va administra numai după mese. Extern, intră în compoziţia apelor de gură.

Doze: 2—5 g deodată intern, extern 5—10% în spirt sau apă de gură.

Preparate obținute din hamamelis *(Folium Hamamelidis)*

Din hamamelis se prepară tinctura, extractul fluid și extractul moale.

Se folosesc frunzele arbustului *Hamamelis virginiana* L. fam. *Hamamelidaceae-Hamamelideae*. Frunzele de hamamelis conțin 3—9% taninuri. FR prevede minimum 7,5 g%. Mai conține 0,05% ulei volatil solubil în apă care se poate extrage prin antrenare cu vapori de apă, cînd se obține un distilat cunoscut sub numele de apa de hamamelis folosită în cosmetică. În frunze s-au mai găsit quercitină, colină, pectine, mucilagii, saponine și o substanță rezinoidă denumită hamamelina verde (spre deosebire de hamamelina albă extrasă din scoarță).



CLXI

Hamamelitaninul

Taninul: hamamelitanin este o digaloilhexoză, fracțiunea glucidică fiind α-oximetil-D-riboză (hamameloză) (CLXI).

Tinctura de hamamelis *(Tinctura Hamamelis)*

Este oficializată în FR VI și Franc care o prepară prin macerare cu alcool 70° (FR VI) sau prin percolare cu alcool 60° (Franc) a produsului vegetal luat în proporție de 20%.

Tinctura de hamamelis este un lichid brun-verzui, cu miros aromatic și gust astringent care dă cu apa amestec tulbure. La evaporare lasă 3—4 g%.

Pentru identificare Franc prevede separarea prin cromatografie pe hîrtie cu amestec n-butanol: acid acetic. Revelarea se face cu soluție 2% de clorură ferică, cînd apar spoturi gri-albastre alungite cu Rf aproximativ 0,50—0,60 și 0,85. Cromatograma se efectuează în paralel cu o tinctură etalon preparată în laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de hamamelis (*Extractum Hamamelidis fluidum*)

Este oficializat în FR VII, Ceh II, Helv, Ital, Franc, care îl prepară prin percolare cu alcool 45° (FR VII, Franc) sau de alte concentraţii: 25° (Ital), 30° (Ceh II, Helv). Ital, pentru a realiza un extract fluid care să nu sedimenteze, efectuează extracţia în două faze: se umectează 1 000 g produs vegetal cu un amestec de 100 ml glicerol şi 900 ml alcool 45° şi se percolează apoi cu alcool 25°. M. E. Dullaghan şi H. R. Hochstadt (560) pentru a conserva extractul de hamamelis propun tratarea acestuia cu 0,01—1% cărbune activ şi separarea adsorbantului care este stabil. La nevoie se poate realiza în 10 minute un extract prin desorbţie cu alcool 96°. Extractul fluid de hamamelis este un lichid brun-verzui, cu miros aromatic şi gust foarte amar şi astringent. La amestecare cu 10 volume de apă precipită abundent şi dă prin filtrare un lichid galben care nu precipită cu soluţia de tanin (Franc).

Pentru identificare se recomandă următoarele reacţii:

— 1 ml extract fluid diluat cu 4 ml apă dă un lichid tulbure, care devine limpede prin încălzire şi se colorează în albastru la tratare cu soluţie de clorură ferică (Ital);

— Franc prevede identificarea cromatografică în condiţiile arătate la tinctura hamamelis, după ce extractul a fost diluat 1 : 5 cu alcool 45°.

La evaporare lasă un reziduu de 15—20% (Franc); 20% (Helv); 23% (Ceh II).

Extractul moale de hamamelis (*Extractum Hamamelidis spissum*)

Este oficializat în Franc care îl prepară prin percolare cu alcool 60°. Se prezintă sub forma unui extract de consistenţă moale, cu gust amar şi foarte astringent.

Pentru identificare se recomandă cromatografierea — cum s-a arătat la tinctura de hamamelis — după ce extractul a fost diluat cu 5 părţi alcool 60° şi soluţia a fost filtrată.

Întrebuinţări. Preparatele de hamamelis au o acţiune slab vasoconstrictivă periferică şi reglatoare a circulaţiei îndeosebi venoasă, restabilind echilibrul alterat dintre circulaţia arterială şi cea venoasă. Sînt utile în tratamentul varicelor, a hemoroizilor, atît în puseurile acute, cît şi în tratamentul cronic.

Preparatele de hamamelis acţionează pe fibra musculară netedă a uterului, determinînd diminuarea amplitudinii contracţiilor fibrelor longitudinale fără a influenţa contracţia fibrelor circulare. Sînt indicate de asemenea în tulburări ale aparatului uteroovarian cum sînt: congestii, hemoragii, dismenoree, tulburări ale menopauzei, cînd prin

Scanned with OKEN Scanner

reducerea vasodilatației se ameliorează starea congestivă a organelor inflamate.

În doze depășite extractul fluid de hamamelis poate provoca tulburări circulatorii și fenomene vegetative: hipersalivație, hiperhidroză, răcirea extremităților.

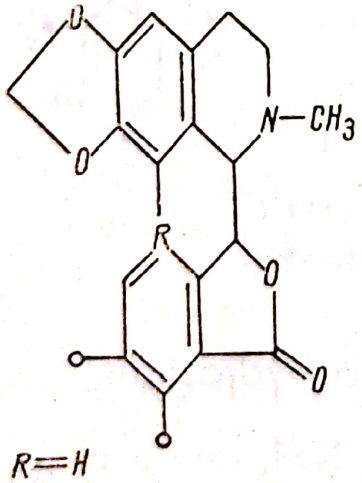
Doze: tinctura: 5—20 g pe doză.

Extractul fluid: 1 g pentru o dată, 4 g în 24 de ore.

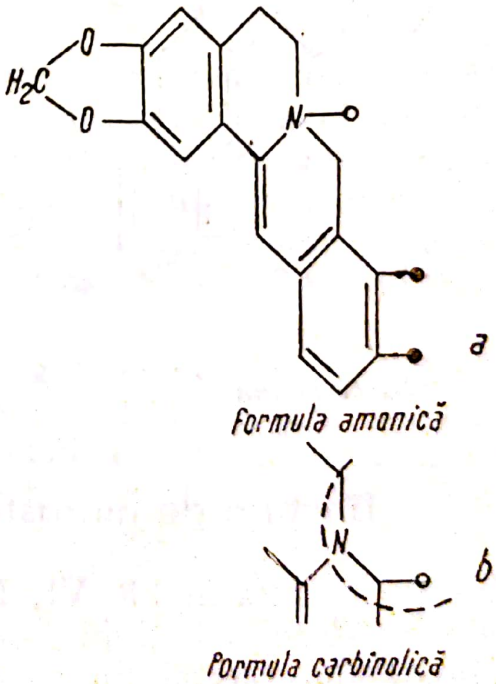
Extractul moale: 0,10 g pe doză, sub formă de supozitoare (2—3 pe zi). Extern se folosește și extractul fluid în unguente 10%, cu baza de lanolină : vaselină (60 : 30).

Preparate obținute din hidrastis *(Rhizoma Hidrastidis)*

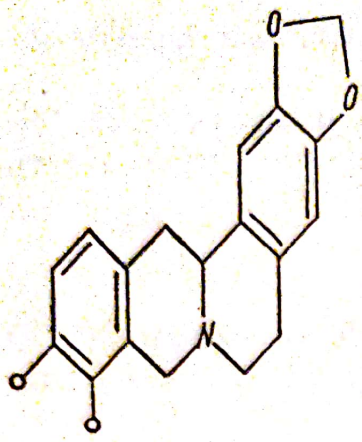
Din hidrastis se prepară tinctura, extractul fluid și extractul uscat. Se folosesc rizomul și rădăcinile plantei *Hydrastis canadensis* L. fam. *Ranunculaceae-Paonieae*. Rizomul de hidrastis conține 2,4—4,1% alcaloizi din grupa izochinolinei: hidrastina (CLXII), berberina (CLXIII) și canadina (CLXIV), precum și alcaloizii secundari: hidrastinina (CLXV) și meconina (CLXVI). Mai conține: lipide, fitosterol, acid clorogenetic, materii colorante galbene. Hidrastina se găsește în proporție de 0,6—4%. Prin oxidare se scindează în hidrostinină și acid opianic, care prin reducere formează meconina.



CLXII
Hidrastina

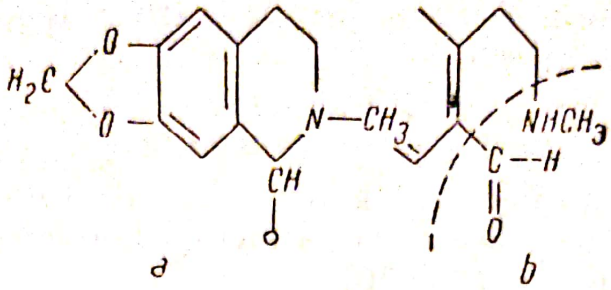


CLXIII
Berberina



CLXIV

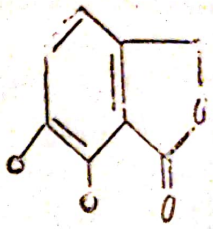
Canadina



a b

CLXV

Hidrastinina a şi b



CLXVI

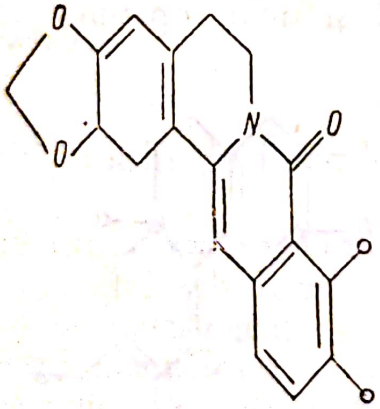
Meconina

Berberina se află în cantităţi de 1,7—4,5% şi se prezintă în două forme: amonică (*a*) şi carbinolică (*b*).

Canadina este tetrahidroanhidroberberina şi este identică cu xanthopuccina.

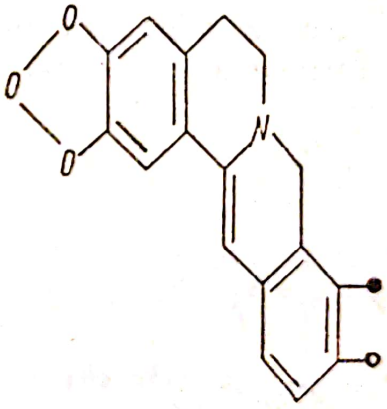
Hidrastinina se prezintă sub două forme tautomere (*a* şi *b*).

În afara acestor alcaloizi, preparatele de hidrastis mai conţin: oxiberberină (CLXVII) şi berberubină (CLXVIII).



CLXVII

Oxiberberina



CLXVIII

Berberubina

Tinctura de hidrastis *(Tinctura Hydrastidis)*

Este oficializată în FR VI, Ital, Jug II, Ned, care o prepară prin macerare cu alcool 70° şi în Franc care foloseşte percolarea cu alcool 60° a produsului vegetal fin pulverizat luat în proporţie de 20%.

Extracţia prin percolare este superioară macerării şi trebuie condusă într-un ritm lent. Z. Czipka (275) arată că pentru a se obţine ran-

damente mărite este preferabil să se folosească alcool 70° acidulat cu acid tartric sau drogul să fie în prealabil macerat cu amestec de alcool 70°: glicerol.

Tinctura trebuie adusă la un titru de 0,5 g% hidrastină (Franc).

Se prezintă ca un lichid brun-gălbui, cu miros caracteristic şi gust amar şi care se tulbură la adăugarea de apă. Pentru identificare se pot folosi următoarele reacţii:

— cinci picături de tinctură colorează 200 ml apă în galben (Jug II);

— 5 ml tinctură se amestecă cu 5 ml apă, se alcalinizează uşor cu amoniac şi se extrage cu 20 ml eter. 10 ml soluţie eterică se agită cu 2 ml acid sulfuric diluat. Stratul apos se aduce într-o eprubetă şi se adaugă 12 picături permanganat de potasiu 0,1 N. La diluare cu apă (15 ml) apare fluorescenţă albăstruie (Jug II, Ned);

— 1 ml tinctură se amestecă cu 3 ml cloroform, 1 ml acid clorhidric diluat şi cîteva cristale de cloramină: după separarea straturilor, stratul apos se colorează imediat în roşu, datorită berberinei (Ital, Jug II, Franc);

— 10 ml tinctură se tratează cu acid azotic diluat, se formează un precipitat cristalin, galben, de azotat de berberină (Ned), (reacţia este pozitivă şi cînd se acidulează cu acid sulfuric) Ned;

— amestecată cu două volume de apă, dă o soluţie tulbure; prin filtrare se obţine un lichid galben care precipită la adăugare de soluţie de tanin (Franc);

— Franc prevede identificarea după separarea cromatografică pe hîrtie. Ca developant foloseşte amestecul n-butanol : acid acetic. După uscare apare, la lumina zilei, un spot auriu cu Rf de aproximativ 0,68 care în U. V. apare fluorescent (berberina) şi încă un spot verzui, deschis, cu Rf de aproximativ 0,80. Revelat cu iodobismutat de potasiu, apar ambele spoturi cu Rf=0,68 (berberina) şi Rf=0,80 (hidrastinina) colorate în galben portocaliu.

Pentru dozare se evaporă 30—100 g tinctură pînă la îndepărtarea alcoolului şi se extrage cu eter : amoniac (100 : 5) prin agitare două ore, deoarece în eter trece numai hidrastina, iar berberina se extrage cu eter numai în mediu alcalin fiind o bază cuaternară. Se mai adaugă 25 ml eter de petrol şi se continuă agitarea încă două ore. 100 g soluţie eterică se extrag cu apă acidulată cu acid clorhidric, la început mai concentrat (1 p. acid clorhidric : 4 p. apă), apoi mai diluat (apă cu cîteva picături de acid). Lichidele acide reunite se alcalinizează cu amoniac şi se extrag cu eter. Se determină gravimetric reziduul eteric şi se raportează la 100 ml (Franc, FR). Helv V foloseşte la extracţia finală amestec de eter cu eter de petrol.

Scanned with OKEN Scanner

Ned supune fierberii amestecul de tinctură cu apă pînă scade la jumătate şi la soluţia încă caldă se adaugă acid clorhidric diluat şi se lasă 12—24 de ore în repaus. Se adaugă 1 g talc, soluţia se filtrează şi se extrage cu eter în mediu amoniacal, se adaugă eter de petrol şi se continuă extracţia. Eterul se deshidratează cu tragacanta, se evaporă şi reziduul se cîntăreşte. Jug nu cîntăreşte reziduul, ci îl dizolvă în 5 ml acid clorhidric 0,1 *N* şi titrează excesul de acid cu hidroxid de sodiu 0,1 *N* la metiloranj.

1 ml HCl 0,1 *N*=0,038339 hidrastină.

La fel procedează Ital. R. Fischer şi H. Franc (424) propun adsorbţia alcaloizilor pe oxid de aluminiu, eluarea cu alcool, concentrarea acestuia, trecerea alcaloizilor în cloroform şi purificarea prin trecerea din nou pe coloană de oxid de aluminiu, spălare şi titrare.

J. Mendez, E. R. Kirch şi R. F. Voigt (562) au propus adsorbţia hidrastinei şi berberinei pe Florisin (un silicat de magneziu sintetic), eluarea cu eter şi determinarea extincţiei la 600 nm (hidrastina) şi la 430 nm (berberina). E. Brochman-Hannsen şi J. Evers (563) propun dozarea fluorometrică a hidrastinei. Aceasta este oxidată la hidrastinină (cu acid azotic) şi fluorescenţa albastră este măsurată la fluorometru. Prin acest procedeu se dozează numai hidrastina, deoarece canadina nu reacţionează. W. Awe (564) dozează berberina gravimetric transformînd-o în iodură de berberinium insolubilă în apă.

Tinctura de hidrastis trebuie să conţină 0,40% hidrastină.

Extractul fluid de hidrastis (*Extractum Hydrastidis fluidum*)

Este oficializat în FR, Jug II, Helv V, Ned, Ital, Franc, care-l prepară prin percolare cu alcool 70°, cu excepţia Jug II care foloseşte la extracţie alcool 95°.

Helv V prepară în prealabil un extract uscat cu 10% hidrastină din care dizolvă 20 g în 80 g alcool diluat. Prin acest procedeu se poate prepara la nevoie o cantitate de extract fluid potrivit necesităţilor, deoarece acesta are o stabilitate scăzută, depunînd repede sedimente. A. Rojahn (277) arată că prin conservare au loc pierderi de 25% în curs de 1 an. Extractul fluid de hidrastis este un lichid limpede, galben-brun, cu miros caracteristic şi gust amar neplăcut, cu apa se tulbură, o picătură colorează în galben 200 ml apă. La evaporare lasă un reziduu de 22% (FR).

Pentru identificare se folosesc reacţiile descrise la tinctura hidrastis luînd în lucru o cantitate de 5 ori mai mică de produs.

Determinarea cantitativă se poate face gravimetric sau volumetric — cum s-a arătat la tinctura hidrastis — luîndu-se în lucru 6 g.

Extractul fluid de hidrastis trebuie să conţină 1,9—2,1% hidrastină.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul uscat de hidrastis *(Extractum Hydrastidis siccum)*

Este oficializat în Helv V şi Franc care-l prepară cu alcool 70° (Helv V) sau 60° (Franc). Se separă un prim percolat de 80 p. şi restul percolatului se evaporă aproape la sicitate şi se dizolvă în primul percolat. Se aduce la 100 p. şi se filtrează după 48 de ore. Se determină alcaloizii în extractul fluid şi reziduul la evaporare şi se adaugă zahăr în cantitate suficientă pentru a obţine în final un extract uscat cu 10% hidrastină (Helv V). Franc diluează extractul uscat la concentraţia de 6% alcaloizi.

În cursul concentrării lichidului extractiv pot avea loc pierderi de alcaloizi (566, 412, 567).

Extractul uscat de hidrastis este o pulbere galben-verzuie, cu miros viros, cu gust foarte amar şi uşor astringent. Cu 10 p. apă dă un lichid tulbure care după filtrare prezintă o culoare galben-verzuie pronunţată.

Pentru identificare Franc prevede pe lîngă reacţiile de culoare şi separarea cromatografică, aşa cum s-a arătat la tinctura de hidrastis. Extractul este dizolvat în 5 p. alcool 70° şi supus cromatografierii.

Dozarea cantitativă a alcaloizilor se efectuează — cum s-a arătat la tinctura de hidrastis — luîndu-se în lucru 2 g extract care se dizolvă în 5 ml alcool 45° şi se supune extracţiei cu eter.

Întrebuinţări. Preparatele de hidrastis sînt hemostatice, utile în tratamentul metro- şi menoragiilor şi în dismenoree datorită acţiunii alcaloizilor ce-i conţin, care măresc tonusul, cît şi contracţiile ritmice ale uterului, la care se adaugă şi o acţiune vasoconstrictoare, activă, de origine centrală. Datorită faptului că fiecare alcaloid din hidrastis acţionează într-un mod calitativ diferit, uneori chiar antagonist, activitatea produselor de hidrastis este în unele privinţe incertă, variind după doza administrată şi după cum predomină în produs un alcaloid sau altul.

Doze: tinctura: 50 picături pînă la 5 g pe doză, de 2 ori pe zi.

Extractul fluid: 0,75 g pentru o dată; 3 g în 24 de ore.

Alte farmacopee prevăd doze mai mari: 1 g pentru o dată şi 4 g în 24 de ore.

Extractul uscat cu 6% hidrastină: 0,25 g o dată; 1 g în 24 de ore.

Preparate obţinute din hiosciam *(Folium Hyoscyami)*

Din hiosciam se prepară tinctura, extractul moale, extractul uscat şi uleiul de hiosciam. Se folosesc frunzele plantei *Hyosciamus niger* — fam. *Solanaceae* — *Hyoscyamineae*.

Frunzele de hiosciam conţin 0,05—0,10 g% alcaloizi (FR prevede minimum 0,04%) constituiţi din l-hiosciamină (XXIX) şi scopolamină (XXX). În produsul vegetal uscat se găseşte şi atropina, formă racemică a l-hiosciaminei.

l-Hiosciamina este l-tropiltropeina care se găseşte şi în frunzele de beladonă.

— Scopolamina (sin : hioscina) este l-tropilscopeină care se găseşte şi în frunzele de scopolia.

Menţionăm că cuscohigrina aflată în rădăcina de hiosciam şi de beladonă, nu se află în frunzele de hiosciam, respectiv nici în preparatele de hiosciam.

În afară de alcaloizi se mai găsesc baze volatile ca: tetrametil-1,4-diaminobutan ($C_8H_{20}N_2$), colina şi trimetilamina; vitamină C, o substanţă amorfă neidentificată: hioscipicrina. Spre deosebire de beladonă, frunzele de hiosciam nu conţin metilesculetină.

Tinctura de hiosciam *(Tinctura Hyoscyami)*

Este oficializată în FR VI, Helv V, BP, Franc, care o prepară din produsul vegetal luat în proporţie de 10% prin percolare cu alcool 70° (FR, Franc) sau prin dizolvarea extractului de hiosciam fluid (BP) sau uscat (Helv V), în proporţie de 10%, în alcool 70° (BP) sau în amestec de 16 p. alcool şi 74 p. apă (Helv V). S-a propus adaos de tensioactivi (64, 43).

Tinctura de hiosciam este un lichid brun-verzui, cu miros caracteristic şi gust amar, care se tulbură prin diluare cu un volum egal de apă. Dacă tinctura este preparată din extract uscat, la diluare cu apa şi glicerolul dă soluţii limpezi.

Pentru identificare se recomandă reacţia Vitali (vezi preparatele obţinute din beladona) care se efectuează pe o porţiune din extractul eteric de la dozare adus la sicitate (Helv V) sau identificarea cromatografică efectuată pe un concentrat obţinut prin evaporarea de 200 ml tinctură la 10 ml. Se foloseşte acelaşi procedeu, ca şi la tinctura de beladona cînd se observă două spoturi: unul corespunzător grupului hiosciamină — atropină şi altul mai puţin important corespunzător scopolaminei.

Pentru dozarea alcaloizilor totali se evaporă 50 ml (Helv V) pînă la 250 ml (BP) tinctură la 10 ml şi se extrag alcaloizii cu eter sau cloroform în mediu amoniacal. Din extractul acesta care conţine şi clorofilă se separă alcaloizii trecîndu-i în soluţie sulfurică. Din această soluţie se trec din nou, după alcalinizare, în eter sau cloroform, se evaporă solventul, şi reziduul se debarasează de aminele volatile prin încălzire timp de o oră la 100° sau prin antrenări repetate cu alcool şi aducere la sicitate.

Scanned with OKEN Scanner

În final reziduul se dizolvă în alcool, se adaugă apă şi se titrează cu acid luîndu-se aceleaşi precauţii ca şi la dozarea alcaloizilor nevolatili din produsele de beladonă.

Dacă la prepararea tincturii s-a folosit extract uscat, la dozarea alcaloizilor se elimină faza de purificare pentru separarea clorofilei, deoarece acesta nu conţine clorofilă, (Helv V). BP folosind la preparare extract fluid care conţine clorofilă, indică la dozare extracţia cloroformică şi îndepărtarea clorofilei, cum s-a arătat.

Tinctura de hiosciam are un conţinut în alcaloizi de 0,0045—0,0055% (Helv V, BP), pînă la 0,009—0,011% (Franc).

Franc prevede ca tinctura de hiosciam să fie reanalizată după trei ani.

Extractul fluid de hiosciam *(Extractum Hyoscyami fluidum)*

Este oficializat în BP care îl prepară prin percolare cu alcool 70°.

Se prezintă ca un lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic şi gust amar.

Pentru dozare se ia în lucru 50 ml care se evaporă la 10 ml şi se extrage cu cloroform în mediu de amoniac şi se continuă ca la tinctura beladona.

Extractul fluid conţine 0,05% alcaloizi totali exprimaţi în hiosciamină.

Extractul moale de hiosciam *(Extractum Hyoscyami spissum)*

Este oficializat în Ceh II şi Ned care îl prepară prin percolare, aducînd extractul moale la concentraţia de 0,12% (Ned) sau 0,29% (Ceh II).

Se prezintă ca o masă brună-închis, vîscoasă care se dizolvă atît în apă, cît şi în alcool 75°, dînd o soluţie limpede (Ceh II). La evaporare lasă 78% reziduu (Ned).

Pentru identificare şi dozare se folosesc aceleaşi procedee ca şi la tinctură cu diferenţa că la extractul moale, neconţinînd clorofilă, se elimină faza de trecere în soluţie sulfurică a alcaloizilor extraşi cu eter.

Extractul uscat de hiosciam *(Extractum Hyoscyami siccum)*

Este oficializat în FR, Ceh II, Sov IX, Pol III, Helv V, Franc, BP, care îl prepară prin percolare cu alcool de diferite concentraţii: 40° (Pol III), 50° (Helv V), 70° (FR, Sov IX, BP, Franc), 75° (Ceh II).

Scanned with OKEN Scanner

Percolatul este adus la consistența de extract uscat. Unele farmacopee indepărtează o parte din substanțele balast astfel: se evaporă într-o primă fază soluția extractivă la concentrația de extract fluid și după un repaus de 2—3 zile, se clarifică cu bolus și se filtrează (Helv V) sau se tratează extractul fluid obținut, cu cantitatea dublă de apă, se filtrează după 24 de ore și se repetă operația încă odată (FR, Ceh II), în a doua fază se aduce la sicitate.

Pentru a se aduce la titrul prevăzut în farmacopee se adaugă fie pulbere de lactoză (FR, Pol III) sau zahăr (Helv V), fie un extract inert (Franc folosește *Extractum Lappae*) sau pulbere de hiosciam (BP).

În acest din urmă caz este necesar să se cunoască conținutul în alcaloizi al extractului concentrat la o anumită consistență și al pulberii de hiosciam folosită la diluare, precum și reziduul la evaporare pentru a se stabili cantitatea de pulbere de hiosciam care trebuie adăugată pentru a se obține în final, continuîndu-se evaporarea, un extract uscat cu titrul dorit.

Extractul uscat de hiosciam este o pulbere brună cu miros caracteristic și gust amar. Umiditatea 5% FR, 3% Helv V.

Pentru identificare se folosesc reacțiile arătate la tinctura de hiosciam.

La dozarea alcaloizilor se ține seama — așa cum s-a arătat și la extractul moale de hiosciam — de faptul că extractul uscat este lipsit de clorofilă.

În cazul în care diluarea extractului se face cu pulbere de hiosciam, dozarea se efectuează pe percolatul cu alcool cald al probei de analizat (10 g) digerată în prealabil jumătate de oră cu 5 p. alcool 70° cald. Se concentrează percolatul la 10 ml și se extrage în mediu amoniacal cu cloroform. În acest caz la extractul conținînd clorofilă este necesară și îndepărtează acesteia așa cum se procedează la dozarea alcaloizilor din tinctura de hiosciam.

FR prevede ca extractul uscat de hiosciam să conțină 0,30 g% alcaloizi. Sov IX, Pol III și BP prevăd aceeași concentrație. Ceh diluează extractul uscat în raport 1 : 1, oficializînd concentrația 0,15 g% în timp ce Franc prevede 0,40 g%, iar Helv V, prevede 0,50 g% alcaloizi.

Uleiul de hiosciam (*Oleum Hyoscyami*)

Este oficializat în FR și Ned care îl prepară prin macerare (FR) sau digestie la 50° (Ned).

Frunzele de hiosciam se umectează cu amestecul de alcool : amoniac (10 : 3) și se macerează sau digerează timp de 12 ore, după care

se adaugă 100 p. ulei vegetal: floarea-soarelui (FR) sau sesam (Ned) şi se evaporă pe baie, alcoolul şi amoniacul. Lichidul se decantează şi reziduul se presează. Uleiul este deshidratat cu 5 g sulfat de sodiu uscat şi filtrat.

Industria prepară un extract decemplex care se diluează la nevoie cu ulei vegetal.

M. Carlassare (568) propune un extract cloroformic stabil care urmează a fi amestecat la preparare cu uleiul vegetal.

Extractul uleios concentrat este instabil datorită prezenţei peroxizilor care iau naştere în procesul de rîncezire al uleiului vegetal.

Uleiul de hiosciam este un lichid limpede, verde-brun, cu miros caracteristic, dar nu rînced.

Pentru identificare FR prevede extragerea alcaloizilor în acid clorhidric 1% şi tratarea soluţiei apoase cu wolframat de sodiu, cînd apare o tulbureală albă. Ned foloseşte reactivul Mayer.

Întrebuinţări. Produsele de hiosciam, datorită prezenţei hiosciaminei, au o acţiune asemănătoare produselor de beladonă, dar corespunzător mai slabe prin conţinutul de alcaloizi.

La această acţiune se adaugă aceea a scopolaminei care lipseşte în produsele de beladona. Scopolamina care se găseşte în produsul vegetal în cantitate egală cu hiosciamina (7 mg %) are o acţiune hipnotică datorită efectului depresiv central manifestat îndeosebi la nivelul zonei motorii. Din acest motiv aceste produse sînt indicate ori de cîte ori este necesară combaterea excitaţiilor motorii în unele boli cum sînt paralizia agitantă, parkinsonismul, coreea, delirium tremens. Acţiunea preparatelor de hiosciam se manifestă şi prin diminuarea secreţiilor (salivară, gastrică, sudoripară), inhibarea spasmelor gastrointestinale produse de purgative; potenţează acţiunea analgezicelor şi antipireticelor şi diminuează tulburările extrapiramidale.

Sînt contraindicate în glaucom, sarcină şi lactaţie, în hipersecreţie gastrică.

Doze: tinctura de hiosciam se administrează ca atare sau asociată cu alte preparate în picături (1 ml=46 de picături) sau poţiuni. Nu se asociază cu digitalice. Dacă se prescrie alături de beladonă, se va ţine seama la calcularea dozei maxime, de faptul că conţine alcaloizi comuni. Doza maximă pentru odată: 3 ml pentru 24 de ore: 6 ml; la copii peste 3 ani se administrează 5 picături pe an de vîrstă şi pe zi.

Extractul moale cu 0,25% alcaloizi: doza uzuală: 0,05—0,06 g pe doză; 0,20 g pe zi în pilule.

Extractul uscat cu 0,30% alcaloizi: doza maximă 0,10 g odată; 0,3 g pe zi.

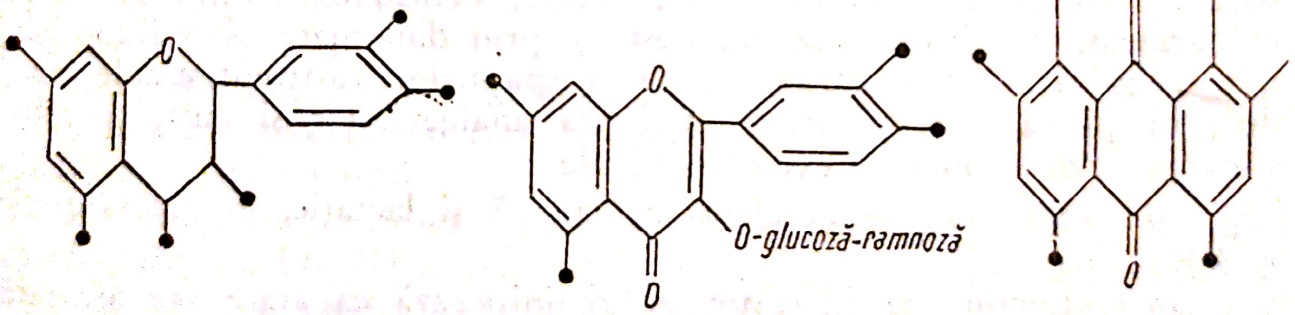
Scanned with OKEN Scanner

Uleiul de hiosciam şi uleiul de hiosciam compus se administrează în dureri reumatismale sub formă de fricţii uşoare pe locurile dureroase, după care regiunea fricţionată se acoperă cu o compresă uscată, caldă. Pentru dureri de urechi se recomandă administrarea cîtorva picături uşor încălzite.

Preparate obţinute din hiperic *(Herba Hyperici)*

Din hiperic se prepară tinctura şi uleiul de hiperic. Se folosesc părţile terminale înflorite ale plantei *Hypericum perforatum* L. fam. *Hypericaceae*. Iarba de hiperic conţine mici cantităţi de ulei esenţial (0,10%) bogat în α-pinen şi ulei fix constituit din acizi graşi, hidrocarburi şi o fitosterină. Mai conţine aproximativ 10% tanin catehic şi compuşi flavonici: leucocianidina (CLXIX), quercetina, rutozidul (CLXX) şi hiperozidul.

Ca principii active sînt consideraţi derivaţii diantronici şi antranolici, între care: hipericina (CLXXI), hipericodehidrodiantronă (0,2%),



CLXIX *Leucocianidina*

CLXX *Rutosidul*

CLXXI *Hipericina*

pseudohipericina, ciclopseudohipericina şi emodinantranolul (CXLVII).

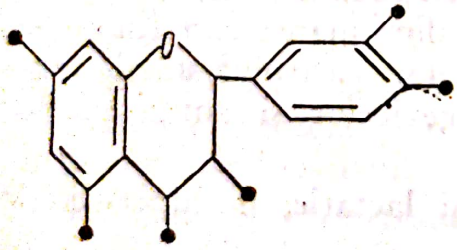
P. Neuwald şi U. Hagenstrom (569) au semnalat existenţa în iarba de hiperic a unor fitoncide. Acest fapt a fost confirmat prin studii ulterioare (570, 571, 572, 573). N. A. Derbenţeva (573) a reuşit să extragă aceste substanţe antibiotice.

Uleiul de hiosciam şi uleiul de hiosciam compus se administrează în dureri reumatismale sub formă de fricţii uşoare pe locurile dureroase, după care regiunea fricţionată se acoperă cu o compresă uscată, caldă. Pentru dureri de urechi se recomandă administrarea cîtorva picături uşor încălzite.

Preparate obţinute din hiperic *(Herba Hyperici)*

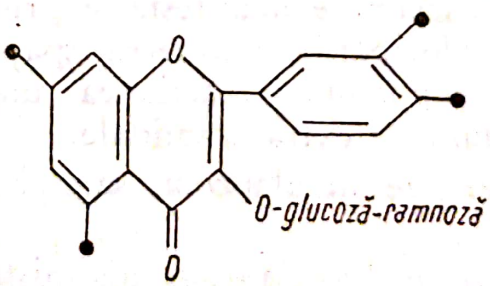
Din hiperic se prepară tinctura şi uleiul de hiperic. Se folosesc părţile terminale înflorite ale plantei *Hypericum perforatum* L. fam. *Hypericaceae*. Iarba de hiperic conţine mici cantităţi de ulei esenţial (0,10%) bogat în α-pinen şi ulei fix constituit din acizi graşi, hidrocarburi şi o fitosterină. Mai conţine aproximativ 10% tanin catehic şi compuşi flavonici: leucocianidina (CLXIX), quercetina, rutozidul (CLXX) şi hiperozidul.

Ca principii active sînt consideraţi derivaţii diantronici şi antranolici, între care: hipericina (CLXXI), hipericodehidrodiantronă (0,2%),



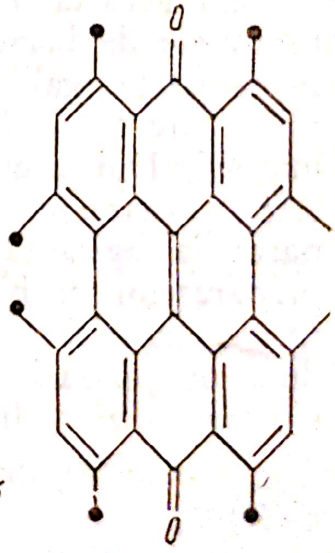
CLXIX

Leucocianidina



CLXX

Rutosidul



CLXXI

Hipericina

pseudohipericina, ciclopseudohipericina şi emodinantranolul (CXLVII).

P. Neuwald şi U. Hagenstrom (569) au semnalat existenţa în iarba de hiperic a unor fitoncide. Acest fapt a fost confirmat prin studii ulterioare (570, 571, 572, 573). N. A. Derbenţeva (573) a reuşit să extragă aceste substanţe antibiotice.

Tinctura de hiperic *(Tinctura Hyperici)*

Este oficializată în Sov IX care o prepară prin macerare cu alcool 40°.

Este un lichid transparent, brun-închis, cu D=0,970. La evaporare lasă un reziduu de 2,8%.

Pentru identificare se foloseşte reacţia de colorare cu clorură ferică: 1 ml tinctură se diluează cu apă la 50 ml; 10 ml din soluţia obţinută se colorează în verde cu 2 picături de clorură ferică.

Se prevede determinarea cantitativă a substanţelor tanante care nu trebuie să fie sub 1%.

B. Lipinski şi H. Ludwicki (574) propun la dozarea intractului de hiperic (Intractum Hyperici) separarea cromatografică a hipericinei folosind amestecul n-butanol : acid acetic : apă (4 : 1 : 5) cu Rf=0,88 şi determinarea colorimetrică. Preparatul conţine 0,027% hipericină şi 0,25% flavonoide.

Întrebuinţări. Deşi studiile farmacologice au arătat pentru hiperic o acţiune de tip vitaminic P asupra permeabilităţii vaselor de două ori mai mare ca a rutozidului (575), precum şi o acţiune specifică în stări de depresiune psihologică (576), totuşi şi astăzi ca şi în trecut preparatele de hiperic sînt folosite numai ca cicatrizante şi antiseptice, în plăgi şi arsuri (uleiul de hiperic), ca astringente, în colite, diaree (tinctura, infuzia 2%), în gargarisme. Se prescrie uneori în colecistopatii şi maladii gastrice fără vreo confirmare a acţiunii terapeutice.

Doze: tinctura: 5—10 g pe doză.

Infuzia 2%: 200—300 g pe zi.

Uleiul: extern, în tratamentul arsurilor.

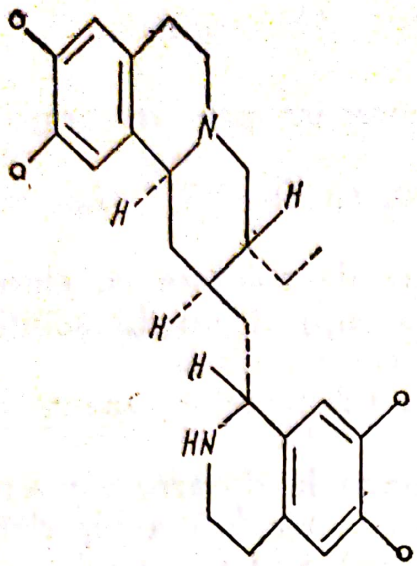
Preparate obţinute din ipeca *(Radix Ipecacuanhae)*

Din ipeca se prepară tinctura, extractul fluid, extractul uscat şi infuzia. Se foloseşte rădăcina plantei *Uragoga Ipecacuanha* Baillon-fam. *Rubiaceae-Psichotriaeae* (sin *Cephaelis Ipecacuanha* Wild, *Psichotria emetica* Veloso).

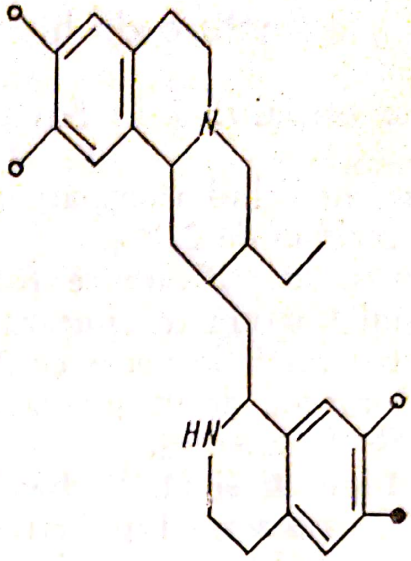
Rădăcina de ipeca conţine 2% alcaloizi (FR) din care 56—60% emetină (CLXXII), 40% cefelină (CLXXIII) şi 2% psihotrină (CLXXIV), precum şi cantităţi mai mici de emetamină (CLXXV) şi o-metilpsichotrină (CLXXVI). Dependent de zona geografică raportul între emetină şi cefelină poate fi inversat.

În afară de alcaloizi mai conţine acid ipecacuanic, un acid glicozidic, ipecacuanină, un glicozid scindabil în glucoză şi un aglicon fenolic şi ipecozidul un glicozid azotat ortodifenolic. În rădăcina de ipeca

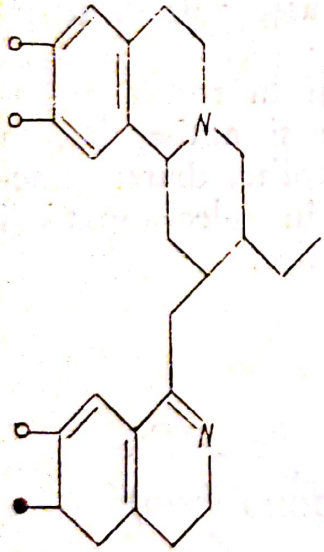
Scanned with OKEN Scanner



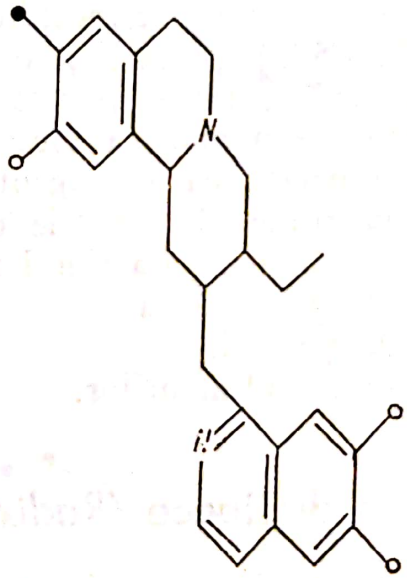
CLXXII
Emetina



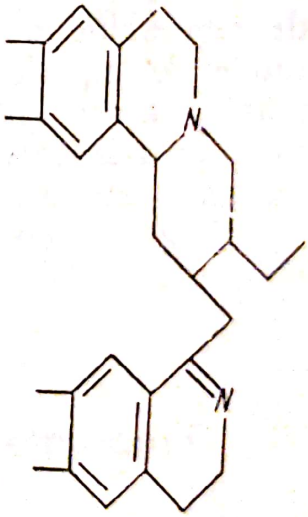
CLXXIII
Cefelina



CLXXIV
Psichotrina



CLXXV
Emetamina



CLXXVI
0-*Metilpsichotrina*

se mai află acid citric, malic, ascorbic, o saponină (2,5%), cantităţi mai mari de amidon şi un complex glucoproteic cu caracter de alergenă studiat de L. Berrens şi E. Young (577).

Alcaloizii din ipeca sînt derivaţi din izochinoleină cu structură foarte apropiată. Emetina, principalul alcaloid, fiind metilcefelină; cefelina este un produs de reducere a psichotrinei; o-metilpsichotrina se obţine prin metilarea psichotrinei; emetamina este emetină dehidrogenată.

Tinctura de ipeca (*Tinctura Ipecacuanhae*)

Este oficializată în majoritatea farmacopeelor (FR, Ceh, Pol, Sov IX, Hung, DAB/D, DAB/F, ÖAB, Helv, Franc, BP, Ned), care o prepară prin percolare cu alcool 70° din produsul vegetal luat în proporţie de 10%, fără adaos de acid (Sov IX, Pol, Ned, Hung, DAB/F, DAB/D, Franc) sau cu adaos de acid formic 1% (ÖAB) sau acid clorhidric diluat 1% (FR). Alte farmacopee o prepară din extract uscat în proporţie de 10% dizolvat în alcool 70° (Ceh) sau amestec de alcool : apă (25 : 65 Helv). Farmacopeea Britanică foloseşte extractul fluid în proporţie de 10% pe care îl dizolvă în amestecul de 21% alcool 90° : 20% glicerol : 1,65% acid acetic diluat şi 48,35% apă. Sov admite şi prepararea din extract uscat.

În soluţia extractivă obţinută (T grame) se determină conţinutul în alcaloizi la 100 g (a grame) şi se diluează cu alcool 70° (X grame) pînă ce se obţine o tinctură cu 0,20% alcaloizi, folosind formula: inclusă în DAB:

$$X = \frac{T\ (a — 0{,}20)}{0{,}20}$$

Precum se vede formulele de preparare diferă ca urmare a numeroaselor studii întreprinse în vederea stabilirii factorilor care influenţează extracţia alcaloizilor şi stabilitatea tincturii.

Din concluziile acestor studii rezultă următoarele recomandări la care trebuie să se ţină seama la prepararea produselor din ipeca:

— extracţia prin macerare duce la randamente mult mai scăzute (0,088%) decît aceea realizată prin percolare (0,21%) (352). Alţi autori au obţinut randamente mai mari (578, 579);

— gradul de mărunţire a produsului vegetal influenţează în mare măsură randamentul de extracţie chiar prin macerare cu alcool, fără adaos de acid, se obţine un randament de 70% dacă s-a lucrat cu drog trecut prin sita III-a şi 88% dacă pulberea de ipeca era mai fin pulverizată (IV), (578). Prin percolare rezultatele obţinute sînt superioare. Datorită prezenţei amidonului care îngreuiază extracţia, M. Schirm (10) preferă macerarea, cum însă prin percolare randamentele sînt superioare, iar viteza de percolare este dependentă de gradul de umflare a amidonului, dacă se lucrează cu alcool mai concentrat şi se iau unele precauţii — cum este amestecarea produsului vegetal cu nisip —, acest neajuns este limitat;

— concentraţia alcoolului folosit pentru extracţie influenţează de asemenea în mare măsură extracţia; astfel, cel mai mare randament s-a obţinut cu alcool 55° (95% din cantitatea de alcaloizi din produsul vegetal extras într-o oră). Alcoolul de 75° a dus la o extracţie mai lentă

Scanned with OKEN Scanner

(89% în 3 ore), iar alcoolul de 95° a dat același randament abia după 24 de ore. Cu toate acestea datorită cantității mari de substanțe balast extrase cu alcool 55° și mai diluat, care favorizează depunerea de sedimente în cursul conservării, majoritatea farmacopeelor au adoptat extracția prin percolare cu alcool 70°;

— pentru a mări viteza de extracție, unii autori au propus extracția cu alcool 70° acidulat cu acid clorhidric. J. Büchi (87, 581) urmărind dinamica extracției prin percolare cu alcool 70° arată că, chiar în lipsa acidului clorhidric, randamentul este practic identic cu acela obținut în prezența acidului clorhidric. Aceleași rezultate le obțin și F. Gstirner (264) și N. Stanciu și colab. (579). În plus se observă și o colorare în timpul evaporării soluției extractive dacă se urmărește realizarea unui extract (582). I. Goldstein (583) studiind conservarea tincturilor de ipeca acidulate cu acid clorhidric și neacidulate, constată că în ambele cazuri au loc depuneri de precipitate, dar că acestea sînt mult mai reduse la tincturile acidulate. Din acest motiv FR prevede la prepararea tincturii extracția cu alcool 70° care conține 1% acid clorhidric diluat. Adaos de acid clorhidric se recomandă și la prepararea infuziilor (584, 585, 586, 587, 588, 589), iar Nord prevede prepararea unui concentrat pentru infuzii „*Diluendum Ipecacuanhae*" cu adaos de acid clorhidric.

O. Beguin (582) recomandă la prepararea tincturii de ipeca înlocuirea acidului clorhidric cu acid formic, procedeu adoptat de OAB. Adaosul de acid formic este recomandabil la prepararea extractului uscat, deoarece este mai volatil ca acidul clorhidric și nu modifică culoarea extractului;

— s-a recomandat și adăugarea de tensioactivi (64) vezi și tabelul 8;

— apariția de sedimente în tincturile de ipeca nu sînt datorite numai amidonului extras, ci și prezenței unei proteine care deși este insolubilă în alcool 70° trece în soluție extractivă prin acțiunea solubilizantă a unei substanțe liotrope aflată în produsul vegetal. Această proteină precipită în tinctură (sau în extractul fluid) în cursul conservării (590).

Este posibil ca la acest fenomen să contribuie și prezența saponinei aflată în produsul vegetal;

— viteza de extracție poate fi mărită prin tratament mecanic; se recomandă astfel, înainte de extracția propriu-zisă, triturarea în mojar a produsului vegetal cu mici cantități de solvent pînă la realizarea unei paste consistente care este prelucrată în repetate reprize a 5 minute (578). P. Ionescu-Stoian și colab. (591), aplicînd vibroextracția, au obținut o reducere a duratei extracției la numai 10 minute; o prelungire a duratei de extracție conduce la rezultate inferioare datorită amidonului, care

Scanned with OKEN Scanner

între timp se îmbibă cu solvent şi adsoarbe parţial alcaloizii. Acest fenomen nu are loc dacă extracţia se face cu alcool 95°;

— studii efectuate asupra stabilităţii tincturii de ipeca arată o degradare destul de rapidă (277, 592), îndeosebi la lumină (21,6% pe an). Chiar fiind bine conservată, tinctura prezintă într-un an pierderi de 10—15% emetină şi 15—21% cefelină. C. A. Rojahn (592, 277), şi S. Bari (352) arată că pierderile pot ajunge la 28% după un an. Aceleaşi rezultate le obţine şi P. Ionescu-Stoian şi colab. (593) care atrag atenţia asupra temperaturii de conservare (24% la temperatura camerei faţă de 16% la rece). De aceea, aceşti autori recomandă prepararea tincturii de ipeca la nivelul farmaciei prin vibroextracţie.

H. Vogt şi G. Gleiche (14) arată că degradarea este datorită şi adsorbţiei alcaloizilor pe sedimentul depus, fenomen care nu are loc dacă soluţia extractivă este acidă (pH=4).

Pe de altă parte H. Eschenbrenner (589) arată că tinctura prezintă o stabilitate satisfăcătoare.

Tinctura de ipeca este un lichid limpede, galben-brun, cu gust amar-dulceag. Densitatea=0,890—0,905. La evaporare lasă un reziduu de 1% (Hung), 1,5% (FR, DAB/F). Cenuşe 0,06—0,09% (Pol). Indice de cloroform 3,4—3,6 (Hung).

Pentru identificare se folosesc următoarele reacţii:

— 0,5 ml tinctură se tratează cu 10 picături de acid clorhidric diluat şi o picătură de perhidrol, apărînd o coloraţie galbenă-portocalie (FR). Această reacţie datorită emetinei se obţine şi cu alţi oxidanţi: cloramină sau clorură de var (Sov IX, Ned, ÖAB, Franc, DAB/F. Ceh, Helv), clor (Hung) sau amestec de acid clorhidric şi perclorat de potasiu ($KClO_4$), cînd se observă şi o fluorescenţă roşiatică (Ned).

Această reacţie executată în anumite condiţii poate da indicaţii cantitative: A. Wollman (595) recomandă următorul procedeu: se tratează 0,10 g tinctură cu 10 picături de acid clorhidric şi 1 picătură apă oxigenată; se încălzeşte amestecul repede la 50—60° (nu mai mult). Dacă nu apare o coloraţie galbenă-portocalie, concentraţia în alcaloizi este sub 0,2% şi tinctura nu este corespunzătoare;

— 0,5 ml tinctură diluată cu 1 ml apă, se colorează în verde-închis la tratare cu o picătură de soluţie de clorură ferică (acidul ipecacuanic — Franc);

— 2 ml tinctură se evaporă pe baie, reziduul se amestecă cu 2,5 ml acid clorhidric diluat şi 2,5 ml apă, se filtrează şi se tratează cu reactiv Mayer; se formează un precipitat;

— DAB/D prevede identificarea după separare cromatografică pe Kieselgel G, folosind ca developant amestecul de cloroform : metanol (85 : 15) şi ca revelator o soluţie cloroformică de iod. Placa pulverizată cu revelatorul este menţinută la 60° pînă ce se volatilizează iodul şi

Scanned with OKEN Scanner

după răcire se examinează în lumină ultravioletă. Apare un spot galben-fluorescent cu Rf situat între 0,25—0,40. Hung prevede separarea cromatografică pe hîrtie Schleicher-Schüll 2043 b folosind ca solvent amestecul de butanol : acid acetic : apă (40 : 8 : 20).

A. Stawowzyk (596) foloseşte ca solvent butanol : apă (1 : 1) pe hîrtie tamponată cu soluţie 0,2 M de fosfat monopotasic şi revelarea în U. V. sau cu reactiv Dragendorff. Se obţin mai multe spoturi din care cel cu Rf = 0,22—0,24 corespunde emetinei;

— pentru identificarea numai a emetinei se extrage cu eter tinctura alcalinizată cu hidroxid de sodiu, soluţia eterică se evaporă şi reziduul se tratează cu 1—2 picături de acid sulfomolibdenic (reactiv Fröhde) cînd apare o coloraţie brună-violet care trece în albastru-aprins cu 1 picătură de acid clorhidric (Ital).

În aceste condiţii, cefelina care are o grupare fenolică formează cu hidroxidul de sodiu un fenolat insolubil în eter;

— pentru identificarea numai a cefelinei se foloseşte soluţia apoasă care conţine fenolatul; această soluţie se acidulează cu acid clorhidric, se alcalinizează cu amoniac, se extrage cu eter şi reziduul se tratează cu acid sulfomolibdenic cînd apare o coloraţie violetă.

Dozarea alcaloizilor se efectuează pe o cantitate de tinctură de 20—100 g care se evaporă la volum mic şi se agită cu eter (FR, Sov IX, ÖAB, Ned, Helv); soluţia eterică se deshidratează cu tragacanta, se aduce la sec, reziduul se ia încă de 2 ori cu cîte 5 ml eter şi se repetă evaporarea pentru a antrena substanţele alcaline volatile, reziduul se dizolvă în alcool şi se titrează alcaloizii cu acid sulfuric 0,02 *N* la roşu de metil indicator.

La 1 ml acid sulfuric 0,02 *N* corespund 0,0048 g emetină.

Pentru purificarea alcaloizilor BP face o extracţie prealabilă a tincturii adusă la volum mic cu cloroform în mediu acid. Soluţiile acide sînt alcalinizate apoi cu amoniac şi alcaloizii eliberaţi sînt extraşi cu cloroform. DAB/F purifică alcaloizii, trecînd tinctura printr-o coloană de cromatografie cu oxid de aluminiu bazic. Se eluează alcaloizii cu alcool 70° şi se prind într-un Erlenmayer cu acid clorhidric 0,02 *N* şi se tratează excesul de acid cu hidroxid 0,02 *N* la indicator mixt (format din 50 mg albastru de metilen solubilizat în 100 ml soluţie alcoolică de roşu de metil 0,1%).

Alcaloizii extraşi cu eter sau cloroform pot fi dozaţi şi colorimetric — aşa cum procedează DAB/D: reziduul care conţine alcaloizii, se dizolvă în 2 ml alcool, se amestecă cu 5 ml HCl 0,5 *N* şi se aduce cu apă la 100 ml. 5 ml din această soluţie se amestecă cu 5 ml soluţie tampon de acetat de sodiu şi 2 ml soluţie de iod 0,1 *N*. Amestecul se încălzeşte pe baia de apă 15 minute la 50° şi după răcire se tratează

Scanned with OKEN Scanner

cu 3 ml soluţie tiosulfat de sodiu şi 10 ml alcool. Se determină extincţia la 437 nm faţă de o soluţie etalon de clorhidrat de emetină.

FR prevede reanalizarea tincturii după 1 an în timp ce DAB/D recomandă verificarea conţinutului în alcaloizi după 2 ani.

Extractul fluid de ipeca *(Extractum Ipecacuanhae fluidum)*

Este oficializat în Ital, BP şi USP care îl prepară prin percolare cu alcool 70° (Ital), 80° (BP). UPS macerează produsul vegetal 72 de ore cu amestec alcool : apă (3 : 1), apoi percolează încet pînă la epuizare. Soluţia extractivă se aduce la consistenţa de extract fluid, apoi se defecă prin tratare cu 2 volume apă şi după 12 ore se filtrează, se evaporă la 565 ml, se adaugă 35 ml acid clorhidric şi 300 ml alcool şi se diluează la titrul de 2% cu amestec de alcool: acid clorhidric : apă (30 : 55 : 66,5).

F. Gstirner (518) recomandă următorul procedeu de preparare: se macerează timp de 2 zile, 100 g produs vegetal cu 7 g acid clorhidric şi 50 g alcool şi se percolează cu alcool 95° pînă la epuizare (aproximativ 700 g). Soluţia extractivă este adusă la 50 g, tratată cu 100 g apă şi evaporată la 75 g. Se filtrează şi se continuă evaporarea la 50 g apoi se adaugă 50 g alcool. Se obţine un produs limpede care nu depune sediment prin conservare şi conţine 95% din alcaloizii conţinuţi în produsul vegetal.

Extractul fluid de ipeca este lichid brun cu gust amar, slab iute şi greţos. Pentru identificare şi dozare se folosesc aceleaşi procedee ca şi la tinctură. Extractul fluid conţine 2% alcaloizi exprimaţi în emetină.

Extractul uscat de ipeca *(Extractum Ipecacuanhae siccum)*

Este oficializat în Sov IX, Ceh, Helv, Pol, care îl prepară prin percolarea produsului vegetal cu alcool 75° (Ceh) sau cu amestec de alcool : apă în diferite proporţii: 45 : 55 (Pol); 50 : 50 (Sov IX); 80 : 20 (Helv) acidulat cu 4—4,5% acid clorhidric sau 2% acid formic (Ceh). Modul de preparare este asemănător: 100 g drog este umectat cu 5 g solvent neacidulat şi epuizat prin percolare cu acelaşi solvent. Soluţia extractivă este concentrată la 100 g şi după repaus de 24 de ore se filtrează. Reziduul se spală cu un amestec format din acidul prevăzut şi 5—10 ml apă, se dozează alcaloizii şi se determină reziduul la evaporare, se adaugă cantitatea de lactoză (Pol) sau zahăr (Helv, Ceh) necesară pentru a se obţine în final un extract uscat cu 2% alcaloizi, şi se continuă concentrarea pînă la sicitate.

Scanned with OKEN Scanner

Toate operaţiile de concentrare se efectuează la 50° sub presiune redusă cînd au totuşi loc pierderi de alcaloizi de pînă la 2,5%.

Preparat în acest mod, extractul uscat de ipeca conţine 94,8% din alcaloizii aflaţi în produsul vegetal (87, 597). Dependent de acidul folosit se obţine un extract mai colorat (acid clorhidric) sau mai deschis la culoare (acid formic).

Extractul uscat de ipeca este o pulbere brună-deschis, fără miros, cu gust la început dulceag apoi slab amar înţepător. 0,10 g extract uscat se dizolvă în 1 ml apă, dînd o soluţie opalescentă care se clarifică la adăugarea de 1 ml alcool. Prin uscare pierde 3% umiditate. Pentru identificare şi dozare se folosesc aceleaşi reacţii şi mod de lucru ca şi la tinctura de ipeca.

Infuzia de ipeca (*Infusum Ipecacuanhae*)

Din rădăcina de ipeca se prepară infuzia sau decoctul, folosind procedeul general aplicabil drogurilor cu alcaloizi. FR prevede pentru acest caz să se ia în lucru 0,25 g% produs vegetal cu substanţe foarte active, dacă în precripţie nu este indicată cantitatea. Ned prevede pentru infuzia de ipeca concentraţia de 0,5%. În ce priveşte influenţa mărunţirii produsului vegetal asupra randamentelor de extracţie, vezi tabelul 7, şi tabelul 25. Sov IX include în monografia extractului uscat posibilitatea ca infuzia să se prepare prin dizolvarea în apă a unei cantităţi de extract uscat egală cu drogul prescris. Nord prevede o monografie specială pentru un concentrat fluid — *Diluendum Ipecacuanhae* destinat preparării infuziei. 20 g de concentrat fluid corespund la 1 g drog. Pentru preparare se macerează 5 zile 50 g drog cu un amestec de 10 g acid clorhidric *2 M*, 125 g alcool şi 500 g apă şi se separă soluţia, se repetă macerarea timp de 2 zile cu un amestec de 4 g acid clorhidric *2 M*, 50 g alcool şi 200 g apă. Soluţiile reunite se filtrează după 1—2 zile de repaus la rece şi se aduc la concentraţia prevăzută cu amestec de alcool : apă (1 : 4). H. Varcovici şi V. Ionică (96) au preparat un concentrat de ipeca prin percolare cu alcool 25° acidulat cu 1% acid clorhidric diluat; 5 g din acest concentrat corespunde la 1 g produs vegetal.

Pol (Supl III) prevede de asemenea un concentrat fluid pentru infuzia de ipeca cu 0,1% alcaloizi şi cu o stabilitate de cel puţin 18 luni (596).

H. Madsen (598) propune de asemenea un concentrat preparat cu amestec de apă : alcool (1 : 4) şi acidulat cu acid clorhidric diluat la pH 4,2. Acelaşi autor propune şi o infuzie concentrată (0,1% alcaloizi) preparată prin epuizarea la cald a 25 g drog cu 400 g apă la care se adaugă 100 ml alcool.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru prepararea infuziei de ipeca se pot folosi, fie extractul fluid, fie extractul uscat (Ceh). J. Büchi (597) a studiat în paralel infuzii preparate cu extract uscat şi prin metoda clasică, obţinînd rezultate superioare atît ca reziduu la evaporare, cît şi în ce priveşte conţinutul în alcaloizi şi preferă procedeul care foloseşte extractul uscat, deoarece duce la produse uniforme. Singurul dezavantaj îl prezintă slaba tulbureală a infuziei astfel preparate. V. Plisek şi V. Vyscocilova (599) propun pentru ediţia III a farmacopeei Cehe, următoarea formulă pentru infuzia de ipeca: extract uscat de ipeca 0,5—1,0 g, adjuvanţi (sirop) q.s.; corigenţi q.s.; apă conservată la 200 g. L. Hzadsky (565) propune decoctul de ipeca.

Întrebuinţări. Preparatele de ipeca sînt întrebuinţate ca expectorante sau ca ametice dependent de doză. Această acţiune se datoreşte emetinei şi cefelinei care din acest punct de vedere sînt calitativ identice. Ele diferă numai în ce priveşte efectul cantitativ, cefelina fiind mai iritantă şi mai toxică. Ele excită direct centrul vomei la care se adaugă acţiunea iritantă locală asupra terminaţiilor emetico-senzitive ale mucoasei gastrice. Stimulează secreţiile mucoaselor, fluidifică expectoraţia. Sînt recomandate în bronşite, bronhopneumonii, astmul bronşial al copiilor, deoarece nu provoacă tulburări secundare. Prin emetina ce o conţin au o slabă acţiune amibicidă (formele histolitice), în abcesul pulmonar cu amibe.

Sînt contraindicate la cardiaci, caşectici, la bătrîni, în tuberculoza cavitară, ateromatoză, în sarcina avansată, la psihastenici, alcoolici. Nu se vor asocia cu alcoolul, deoarece produc o inhibiţie a proceselor enzimatice care condiţionează metabolismul alcoolului, mărind concentraţia de aldehidă acetică şi acid piruvic în sînge.

Doze: se administrează obişnuit ca expectorant sub formă de infuzie 0,25 g%. La copii doze repetate de cîte 10 g infuzie sau 2,5 g sirop (jumătate de linguriţă) preparat din 10% tinctură.

La adulţi: tinctura ca atare sau în poţiuni are doza uzuală 0,25—1,0 g; doza maximă pentru o dată 1 g, iar pentru 24 de ore 3 g.

La copii nu se administrează. În ce privesc dozele maxime, datele din farmacopee diferă foarte mult, astfel:

— doza maximă unitară variază de la 15 picături (Sov IX); 0,75 g (Hung); 1 g (FR, Pol); 1,5 g (ÖAB); 10 g (DAB/D) pînă la 15 g (Ned), iar doza maximă în 24 de ore: variază de la: 30 picături (Sov IX); 3 g (FR); 4 g (Pol); 5 g (ÖAB, Hung); 15 g (Ned) pînă la 20 g (DAB/D).

Extractul fluid şi extractul uscat se întrebuinţează la prepararea tincturii, la prepararea extempore a infuziei după unele farmacopee şi ca atare în poţiuni, pulberi sau pilule în doze maxime unitare de 0,1 g (Sov IX); 0,2 g (Pol) şi chiar mai mult : 1 g (Ceh); 2 g (Helv) care nu

Scanned with OKEN Scanner

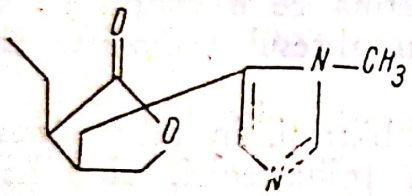
se pot depăşi iar în 24 de ore: 0,4 g (Sov IX, Pol) şi chiar mai mult; 2 g (Ceh); 4 g (Helv).

BP prevede ca în cazul cînd se prescrie *Vinum I pecacuanhae* să se elibereze tinctura de ipeca.

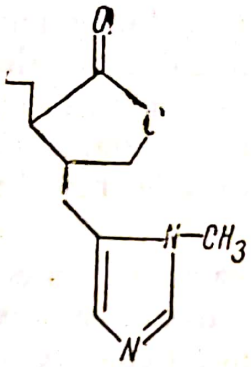
Preparate obţinute din jaborand *(Folium Jaborandi)*

Din frunzele de jaborand se prepară tinctura. Se folosesc frunzele plantei *Pilocarpus Jaborandi* Holmes-fam. *Rutaceae-Cusparieae* şi a altor specii: *P. pinnatifolius*. Lemaire, *P. microphyllus* Stapf, *P. trachylophus* Holmes, *P. spicatus* St. Hil, *P. racemosus* Vahl.

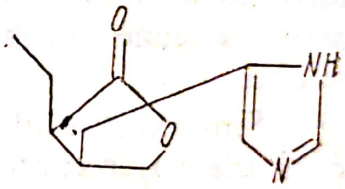
Frunzele de jaborand conţin 0,40—0,80 g% alcaloizi din grupa imidazolului: pilocarpina (CLXXVII), izopilocarpina (CLXXVIII), pilocarpidina (CLXXIX), pilosina (CLXXX) (sin: carpilin sau carpidin) şi izopilosina (CLXXXI).



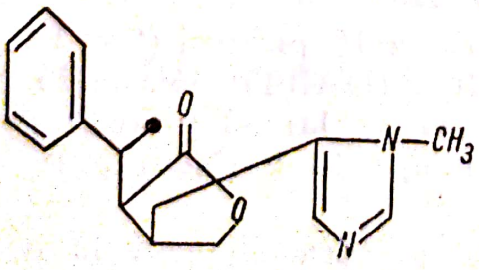
CLXXVII
Pilocarpina



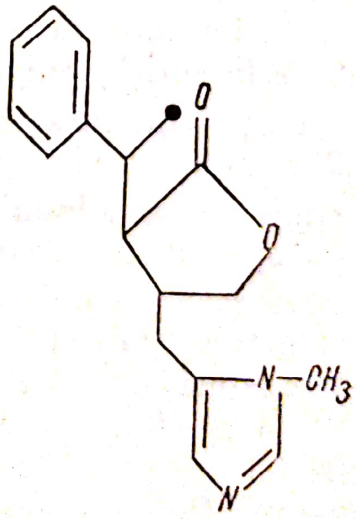
CLXXVIII
Izopilocarpina



CLXXIX
Pilocarpidina



CLXXX
Pilosina



CLXXXI
Izopilosina

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de jaborand *(Tinctura Jaborandi)*

Este oficializată în Franc care o prepară prin percolarea produsului vegetal luat în proporție de 10% cu alcool 60°. Este un lichid brun-gălbui care se tulbură prin adăugarea unui volum egal de apă. La evaporare lasă un reziduu de 2,5—3,5 g%.

Pentru identificare se poate folosi reziduul uleios al extracției cu cloroform dizolvat într-un ml benzen care, la tratare cu 2 ml perhidrol, 1—2 picături de acid clorhidric și 3—4 picături soluție de bicromat de potasiu (1 : 300), colorează în violet benzenul, iar stratul apos rămîne galben.

Franc prevede separarea pin cromatografie pe hîrtie, folosind ca solvent amestecul de n-butanol: acid acetic. După uscare alcaloizii sînt identificați cu reactiv Dragendorff diluat cu acid clorhidric 0,1 *N*. Se observă un spot principal roșu-portocaliu cu Rf aproximativ 0,50 corespunzător la martorul prelucrat cu o soluție etalon de azotat de pilocarpină în metanol.

Întrebuințări. Tinctura de jaborand este folosită îndeosebi pentru uz extern, producînd o ușoară excitare a bulbilor foliculopiloși în tratamentul alopeciilor necicatriceale. Intern se administrează mai rar preferîndu-se alcaloidul pur: pilocarpina, cu acțiune colinergică puternică, intensificînd secrețiile tuturor celulelor secretorii (inclusiv transpirația și secreția lactată), exceptînd secreția biliară și urinară, în doze de 5—15 g tinctură (cu 0,04% alcaloizi) ca diaforetic.

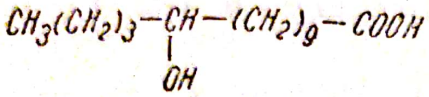
Preparate obținute din jalapa *(Tuber Jalapae)*

Din Jalapa se prepară tinctura de Jalapa compusă. Se folosesc tuberele sau rezina extrasă din tuberele plantei *Exogonium purga* Benth — fam. *Convolvulaceae—Convolvuleae* (sin: *Ipomoea purga* Hayn).
Tuberele de jalapa conțin 2—15% rezină, din care 27% este solubilă în cloroform. Pentru extragerea rezinei se percolează tuberele cu amestec de alcool: apă (9 : 1), se concentrează la 1/4 din greutatea drogului luat în lucru, se toarnă agitînd în 12 volume apă și se separă.

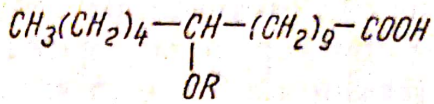
După E. Mannich și H. Schumann (600) rezina conține un compus amorf: convolvulina care la hidroliză dă: 74% acid ramnoconvolvulic, **1,4% acid metilacetic,** 7,6% acid izovaleric, 9% acid tiglic și 7% acid exogonic. Acidul ramnoconvolvulic dă prin hidroliză: acid 3-12-dioxipalmitic, 4 molecule de glucoză și 2 molecule de ramnoză. Mai conține: acid convolvulic (CLXXXII), acid jalapinic (CLXXXIII), convolvina (CLXXXIV), și convolamina (CLXXXV).

Scanned with OKEN Scanner

În afară de rezină se mai găsesc: zaharuri: izorodeoza identică cu chinovoza, extrasă din coaja de China; acizi graşi, fitosterol, β-metil-esculetina, gume, vitamine.

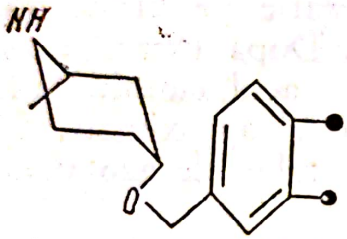


CLXXXII
Acidul convolvulic

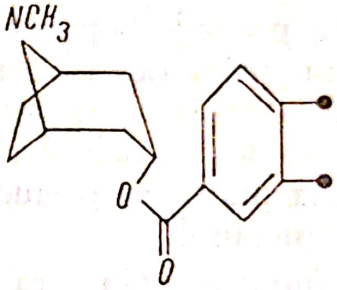


R = rest glucidic

CXXXIII
Acidul jalapinic



CLXXXIV
Convolvina



CLXXXV
Convolamina

Tinctura jalapa compusă *(Tinctura Jalapae composita)*

Este oficializată în FR VII şi Helv V, care o prepară după formule diferite: FR VII macerează cu alcool 60° amestecul de tuber de jalapa 8% şi rezină de scamonea 2%, iar Helv percolează amestecul de 10% rădăcină de scamonea, cu alcool 70°.

Pe lîngă componentele tuberului de jalapa, tinctura de jalapa compusă conţine şi scamonină extrasă din rădăcina sau din rezina de scamonea.

Se prezintă ca un lichid limpede, galben-brun, cu gust amar şi iute, care cu un volum egal de apă se tulbură şi lasă la evaporare cel puţin 4,5% reziduu (Helv V). Pentru identificare se foloseşte coloraţia verde-murdar, pe care o dă cu soluţia de clorură ferică.

Întrebuinţări: se foloseşte ca purgativ drastic şi ca derivativ în ascite. După 3—4 ore de la administrare provoacă o evacuare abundentă, fluidă, fără vreo iritare a intestinului sau tulburări gastrice.

Modul de acţiune al preparatelor de jalapa se bazează pe faptul că substanţele active convolvulina şi scamonina sînt solubilizate în

Scanned with OKEN Scanner

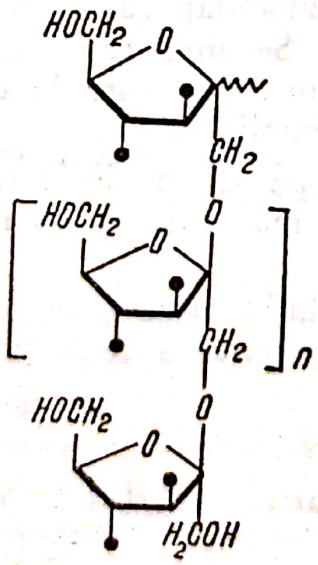
intestin de către bilă şi sub această formă au un efect purgativ mult superior. G. Valette şi A. Liber (601) au arătat că între acţiunea purgativă şi activitatea hemolitică a rezinelor, respectiv a derivaţilor lor de hidroliză nu există nici un paralelism care să poată confirma ipoteza că acţiunea purgativă este legată de cea hemolitică. Aceşti autori au căutat să explice acţiunea purgativă prin acţiunea iritantă pe care aceste substanţe solubilizate cu bilă o au asupra mucoasei intestinale. Ei bazează această ipoteză pe proprietatea comună observată atît la taurocolatul de convolvulină, cît şi la ricinoleatul de sodiu, de a dizolva lecitina în mediul apos.

Doze: tinctura: 1,25—5 g ca laxativ, 10—15 g ca purgativ, uneori se asociază cu o cantitate egală de sirop simplu, sub numele de lichior purgativ care se administrează deodată.

Preparate obţinute din lapa (*Folium sive radix Lappae*)

Din frunzele sau rădăcinile de lapa se prepară extractul moale şi extractul uscat. Se folosesc frunzele sau rădăcinile stabilizate de la planta *Arctium Lappa* (L) Willdfam. *Compositae-Cinareae-Carduineae* (sin: *Lappa major* Gaertn, *Arctium Bardana* Willd).

Rădăcinile sînt bogate în inulină (CLXXXVI) (45%), mai conţin cantităţi de ulei volatil 0,07—0,18%, fitosteroli. Frunzele conţin un compus cristalizabil nedefinit chimic care prezintă proprietăţi antimicrobiene, antibiotice. Această substanţă este o α—metilenbutirolactonă



CLXXXVI
Inulina

CLXXXVII
α-metilenbutirolactona

(CLXXXVII) cu un grup ester, o dublă legătură şi două grupe oxidrilice. E. Abraham şi colab. (602) a izolat un alt antibiotic care conţine un ciclu lactonic, un grup ester şi patru duble legături şi care diferă de primul prin activitate optică şi punctul de fuziune.

Fructele, mai bin studiate, conţin un glicosid — arctiina, — ele nu sînt însă folosite la prepararea extractelor de lapa.

Extractul moale de lapa (*Extractum Lappae majoris stabilisatae*)

Este oficializat în Franc care îl prepară prin precolarea cu apă a rădăcinii stabilizate, usactă şi pulverizată. Soluţia extractivă se aduce prin concentrare la temperatura de 50° şi presiune redusă la consistenţa de extract moale.

Se prezintă ca o masă brun-roşie, cu miros slab; se dizolvă în de 20 ori greutatea sa de apă, dînd o soluţie uşor tulbure.

Extractul uscat de lapa (*Extractum Lappae majoris*)

Este oficializat în Franc care îl prepară prin percolarea cu alcool 70° a frunzelor uscate şi pulverizate. Soluţia extractivă este debarasată de alcool prin concentrare, se filtrează şi se continuă evaporarea pînă la sicitate.

Se prezintă ca o pulbere brună-roşiatică, solubilă în alcool 70°.

Întrebuinţări. Extractul uscat de lapa este folosit ca diluant al extractelor alcoolice din produse vegetale cu principii puternic active.

Extractul moale de lapa este recomandat ca diuretic, diaforetic şi stimulent al funcţiilor hepatobiliare. Se mai recomandă împotriva furunculozei datorită substanţelor antibiotice pe care le conţine, active îndeosebi faţă de stafilococ (alb, auriu, hemolitic).

Doze: extractul moale: 0,2—1,0 g pe zi ca diaforetic, depurativ. Pentru furunculoză se recomandă doze mai ridicate şi tratament prelungit.

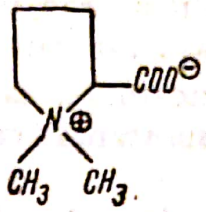
Extern. Se aplică comprese cu soluţie apoasă de extract moale: 0,25% (3—4 comprese pe zi în acnee, seboree a feţei şi eczemă impetiginoasă).

Preparate obţinute din leonurus (*Herba Leonuri*)

Din leonurus se prepară tinctura. Se folosec părţile aeriene ale plantei *Leonurus cardiaca* L. fam. *Labiatae-Stachieae-Lamiineae* (sin: *Leonurus campestris* Andr., *Cardiaca vulgaris* Moench.

Scanned with OKEN Scanner

Iarba de leonurus conţine doi alcaloizi izolaţi de A. Gheorghiu, A. Constantinescu şi E. Ionescu-Matiu (603). Unul dintre aceştia — leunucardina (CLXXXVIII) este identic cu stachidrina, un alcaloid pirolidinic, care se află şi în alte produse vegetale (*Stachys tubifera* Ndn).



CLXXXVIII

Leunucardina (Stachidrina)

Mai conţine glicozizi amari: leonurina — L 0,35; L 0,43 şi L 0,53, al căror aglicon are o structură sterolică, iar porţiunea glucidică este constituită din D-glucoză şi L-ramnoză.

Leonurina L 0,53 prezintă o dublă legătură între $C_6=C_7$, iar leonurina 0,54, conţine mai puţin o grupare CH_3— (de la C_5).

Mai conţine 0,2% saponină acidă, o rezină, 5—9% tanin pirogalic, acizi organici (malic, citric, tartric) şi un ulei volatil.

Tinctura de leonurus *(Tinctura Leonuri)*

Este oficializată în Sov care o prepară prin percolare cu alcool 70° din iarba de leonurus luată în proporţie de 20%.

Este un lichid transparent, brun-verzui, cu miros uşor aromatic şi gust slab amar. D=0,910. La evaporare lasă un reziduu de cel puţin 1,4%.

Întrebuinţări. Tinctura de leonurus are o acţiune sedativă superioară valerianei şi este indicată în nevroza cardiacă, diminuînd frecvenţa pulsului chiar în tahicardiile datorite hipertiroidismului. Este utilă în angina pectorală, diminuînd şi prevenind sindromul dureros. J. B. Haag (604) a demonstrat că porţiunea activă din produsul vegetal (o substanţă rezinoasă) nu este extrasă în preparatele apoase, iar în cele alcoolice, datorită prezenţei taninurilor, apar precipitate în cursul conservării, micşorîndu-se astfel eficacitatea produsului.

Doze: 5—10 g în mai multe doze pe zi.

Lemn dulce

Preparate obţinute din licviriţie *(Radix Liquiritiae)*

Din licviriţie se prepară extractul uscat brut (sucul de licviriţie), extractul uscat depurat, extractul moale şi extractul fluid.

Se folosesc rădăcina şi rizomul curăţate de suber, ale plantelor *Glycyrrhiza glabra* L şi *Glycyrrhiza glandulifera* Wet K. fam. *Leguminosae*.

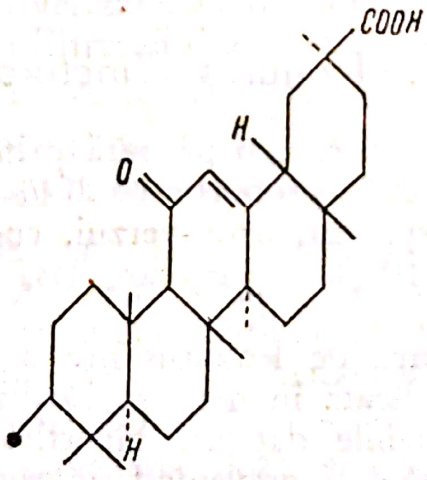
Rădăcina de licviriţia conţine 5—15% glicozide: glicozide tip saponine triterpenice al căror aglicon este înrudit cu acidul oleanolic; glicirhizina şi glicozide flavononice: liquiritozidul.

Mai conţine zaharuri reducătoare, saponine hemolitice, acid glucuronic, asparagină, rezine, o substanţă cu acţiune estrogenă, celuloză, lignină.

Prin extracţie cu amestec de apă: alcool (9 : 1) se extrag majoritatea componentelor, iar extractul uscat obţinut prin concentrare este cunoscut sub numele de *Extractum liquiritiae venale* sau *crudum* sau *Succus liquiritiae*.

Principiile active sînt glicozizii şi agliconii lor.

Glicirhizina este sarea de calciu a acidului glicirhizic, o substanţă cu gust dulce (de 50 de ori mai dulce ca zahărul), solubilă în apă fierbinte, insolubilă în alcool, eter. La hidroliză acidă dă două molecule acid glucuronic şi o moleculă de acid glicirhetinic=acid glicirhetic (CLXXXIX) cu structură de saponină triterpenică înrudită cu acidul oleanolic) (CXI).



CLXXXIX

Acidul glicirhetinic

Glicozidele flavononice sînt reprezentate prin licviritozid (licviritin) care este licviritigenin-4-glicozid, agliconul acestuia: licviritigenina (CLXL), care este 4-7-dioxiflavonol şi izolicviritigenina (CLXLI), produsul de degradare care se formează prin deschiderea ciclului dihidropironic la licviritigeninei şi care este o chalkonă (2′,4′,-4-trioxichalkona) (605).

Scanned with OKEN Scanner

Se folosesc rădăcina şi rizomul curăţate de suber, ale plantelor *Glycyrrhiza glabra* L şi *Glycyrrhiza glandulifera* Wet K. fam. *Leguminosae*.

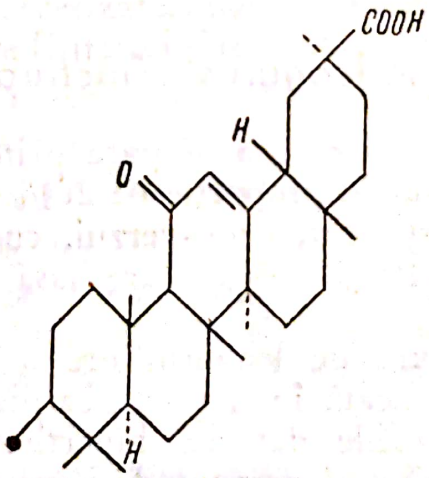
Rădăcina de licviriţia conţine 5—15% glicozide: glicozide tip saponine triterpenice al căror aglicon este înrudit cu acidul oleanolic; glicirhizina şi glicozide flavononice: liquiritozidul.

Mai conţine zaharuri reducătoare, saponine hemolitice, acid glucuronic, asparagină, rezine, o substanţă cu acţiune estrogenă, celuloză, lignină.

Prin extracţie cu amestec de apă: alcool (9 : 1) se extrag majoritatea componentelor, iar extractul uscat obţinut prin concentrare este cunoscut sub numele de *Extractum liquiritiae venale* sau *crudum* sau *Succus liquiritiae*.

Principiile active sînt glicozizii şi agliconii lor.

Glicirhizina este sarea de calciu a acidului glicirhizic, o substanţă cu gust dulce (de 50 de ori mai dulce ca zahărul), solubilă în apă fierbinte, insolubilă în alcool, eter. La hidroliză acidă dă două molecule acid glucuronic şi o moleculă de acid glicirhetinic = acid glicirhetic (CLXXXIX) cu structură de saponină triterpenică înrudită cu acidul oleanolic) (CXI).

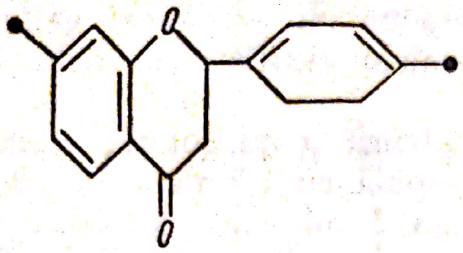


CLXXXIX

Acidul glicirhetinic

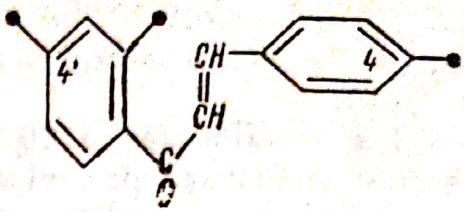
Glicozidele flavononice sînt reprezentate prin licviritozid (licviritin) care este licviritigenin-4-glicozid, agliconul acestuia: licviritigenina (CLXL), care este 4-7-dioxiflavonol şi izolicviritigenina (CLXLI), produsul de degradare care se formează prin deschiderea ciclului dihidropironic la licviritigeninei şi care este o chalkonă (2′,4′,-4-trioxichalkona) (605).

Scanned with OKEN Scanner



CLXL

Liquiritigenina



CLXLI

Izoliquiritigenina

Extractul fluid de licviriţie *(Extractum Liquiritiae fluidum)*

Este oficializat în Hung, Helv, ÖAB, care îl prepară din rădăcină, după propunerea lui E. Soos şi H. Haring (606) sau din extractul de licviriţie uscat (Hung). Rădăcina se macerează 24 de ore cu 5 p. apă care conţine 5% amoniac. Se separă şi reziduul se macerează încă 24 de ore cu 2,5 p apă. Filtratele se aduc la 1,5 p. (la 80°), soluţia se răceşte, se alcalinizează cu amoniac, se tratează cu 0,5 p. alcool şi după 48 de ore se filtrează. Se evaporă apoi pînă ce pierde alcoolul şi soluţia are 45% reziduu şi se adaugă la fiecare 90 g extract fluid cîte 10 g alcool în scopul clarificării cînd precipită gumele şi pectinele. După un repaus de cîteva zile se filtrează (Helv, ÖAB).

Hung prepară extractul fluid de licviriţie prin dizolvarea a 50 g suc de licviriţie în amestec încălzit la 50—60° de amoniac diluat, apă şi soluţie conservantă (1 : 46 : 3) şi filtrarea, după repaus de 24 de ore. Pentru extracţie se poate folosi vibro- sau turboextracţia. J. I. Samocy-Varga (337) a obţinut la turboextracţie cu apă, fără alt adaos, un randament de 12% substanţe extractive. Nord prevede în locul extractului fluid o soluţie cu 37,5% extract uscat sub numele de *Diluendum Glycyrrhizae*. Extractul uscat se dizolvă în 35 g apă şi 1 g amoniac 5 M, se filtrează după două zile şi se aduce cu apă la D=1,200 apoi se completează la 100 g cu amestec de părţi egale — alcool şi glicerol. Adausul de glicerol are rolul de stabilizator, împiedicînd apariţia de sedimente în medicamentele în care s-a adăugat extractul fluid de licviriţia cu rol de corectiv al gustului (607). Se prezintă ca un lichid brun-închis, cu gust şi miros caracteristic, cu reacţie neutră sau slab alcalină la turnesol. Cu un volum egal de apă sau de alcool diluat, dă o soluţie care se menţine limpede cel puţin 24 de ore. La evacuare lasă 40% (Helv) pînă la 41—46% (Hung) reziduu, iar la calcinare 2,5% reziduu. Pentru identificare se foloseşte spumificarea soluţiei 1% datorită saponinelor (ÖAB, Hung). Helv prevede ca soluţia 3% în apă să mai prezinte un inel de spumă o oră de la agitare.

Scanned with OKEN Scanner

— 0,5 ml dizolvant în 2 ml apă depune un precipitat gălbui la adăugarea de 1 ml soluție clorură de calciu (OAB) sau acid clorhidric (Sov);

— 1 g se diluează cu 10 g apă, se adaugă 3 ml soluție acetat de plumb și se colectează precipitatul care se spală cu 10 ml alcool diluat. La acest precipitat se adaugă 5 ml apă sau 3 ml acid clorhidric și se distilă. În distilat se adaugă 2—3 picături de soluție 2,4-dinitrofenilhidrazină, apare un precipitat roșu-portocaliu (glicirhizina) (Jap). Această reacție este dată de furfurolul care ia naștere din acidul glucuronic, produs de hidroliză al acidului glicirhizinic, cînd acesta este distilat în prezența acidului clorhidric.

W. Weisser și J. Blome (608) propun identificarea glicozizilor flavononici prin separare cromatografică pe hîrtie cu amestec de butanol: acid acetic: apă (4 : 1 : 1) și identificarea flavononelor prin pulverizarea cromatogramei, succesiv, cu soluție apoasă de borohidrură de potasiu (KBH), acid acetic 0,5 *N* și acid clorhidric, cînd se obține un spot violet-roșu cu Rf=0,45 (licviritina) și un spot cu Rf=0,95 (licviritigenină), iar prin revelare cu soluție apoasă 0,5% de oxiclorură de zirconiu ($ZrOCl_2$) se obține un spot cu Rf=0,90 izolicviritigenină.

Pentru dozarea acidului glicirhizinic se pot folosi metodele descrise la extractul uscat.

Extractul moale de licviriție *(Extractum Glycyrrhizae spissum)* • *Extractum Liquiritiae aquosum spissum*

Este oficializat în Sov, Ned, Jap, care îl prepară în același mod ca și pe extractul fluid, fără adaus de amoniac, continuînd concentrarea pînă la consistență moale.

Ned aduce maceratele la 90°, le agită cu bentonită pentru clarificare cînd sînt îndepărtate gumele, pectinele și amidonul, apoi le supune concentrării la consistență de extract moale (609).

Extractul moale de licviriție este o masă brună pînă la brun-închis, cu gust dulce, caracteristic, care spumifică la agitare, iar la uscare lasă 65% reziduu.

Pentru identificare și dozare se pot folosi procedeele indicate la extractul fluid și la extractul uscat.

Sov și Ned prevăd un conținut de 20% acid glicirhizinic. În plus Jap indică și controlul purității:

— substanțe insolubile: 10 ml soluție 10% în apă nu trebuie să se tulbure cu 5 ml alcool;

— metale grele: maximum 100 p. p.m.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul uscat de licviriție
(Extractum Lipuiritiae depuratum)

Este oficializat în FR, Pol, Sov, Ceh, ÖAB, Franc. În afară de acest extract purificat, unele farmacopee (Pol, Hung, Franc, Jap) prevăd și „Extractum liquiritiae crudum" care prezintă unele impurități cum sînt: — umiditate crescută: 15%; cenușă: 5—10%, cu reacție puternic alcalină; substanțe insolubile 20—25%; substanțe străine: amidon, substanțe amare.

Extractul uscat de licviriție se prepară din rădăcina fin pulverizată prin dublă macerare (Ceh, Pol, Franc), sau percolare (FR. ÖAB), cu apă și amoniac (95:5). Soluția se evaporă la sicitate sub presiune redusă la 50°. Pentru a evita spumificarea, se adaugă cîteva picături de emulsie antispumă de siliconă (ÖAB). Franc recomandă ca metodă de uscare — atomizarea. Uneori, dacă produsul vegetal este bogat în pectine sau gume, percolarea are loc încet, de aceea unele farmacopee preferă macerarea.

Se prezintă ca o pulbere brună, cu miros caracteristic și gust dulce. La uscare trebuie să piardă cel mult 5% (FR, ÖAB). Franc prevede 10% umiditate. La calcinare lasă 5% cenușă (FR, ÖAB). Franc admite 10% cenușă.

Pentru identificare se pot folosi reacțiile indicate la extractul fluid.

Pentru dozarea acidului glicirhizinic FR prevede următorul procedeu: 2,5 g extract se dizolvă în 25 p. apă, se adaugă 25 g alcool și se filtrează după 12 ore. 30 g filtrat se alcalinizează cu 10 picături amoniac și se evaporă pînă la 15 g. După răcire se adaugă 10 ml acid sulfuric și 25 ml apă și se filtrează prin creuzet filtrant 1 G 3. Reziduul spălat de 5 ori cu cîte 3 ml apă, se usucă la 105° și se cîntărește. Franc ține seama de cantitatea de acid glicirhizinic dizolvat în apele de spălare care reprezintă 1 mg pentru fiecare ml apă. În cazul dozării după FR unde se folosesc 15 ml apă de spălare pentru 1,5 g extract uscat, urmează ca la rezultatul cîntăririi să se adauge 15 mg apoi să se raporteze la sută. FR nu ține seama de această corectură.

Precipitarea glicirhizinei se face cu acid sulfuric (FR), acid clorhidric (Ned) sau azotic (Sov). Unele farmacopee stabilesc cantitatea de acid glicirhizinic precipitat în mediu acid și ulterior transformat în sare de amoniu (Franc, Ned). Ned folosește o formulă de transformare a glicirhizinei amoniacale în glicirhizină; glicirhizină $\% = \frac{167\ a}{b}$, în care a este greutatea glicirhizinei amoniacale extrasă din 1,5 g extract uscat, iar b este cantitatea inițială de extract uscat luată în lucru (2,5 g).

Scanned with OKEN Scanner

FR şi celelalte farmacopee prevăd ca extractul uscat de licviriţie să conţină 20% acid glicirhizinic, excepţie fac Sov 25% şi Franc 10% (exprimat în glicirhizină amoniacală).

O metodă îmbunătăţită de dozare a acidului glicirhizinic constă în extragerea extractului uscat cu acetonă în care celelalte substanţe balast sînt insolubile. Acidul glicirhizinic este precipitat prin adăugare de apă, separat şi dizolvat sub formă de sare de amoniu care se tratează cu NaOH 0,1 *N* în prezenţa soluţiei de formalină (610).

Altă metodă propusă de W. Weisser şi J. Blome (608) se referă la dozarea flavononelor (cu acţiune spasmolitică). Această metodă se bazează pe trecerea licviritinei prin hidroliză cu acid clorhidric în licviritigenină. Aceasta este extrasă cu un solvent organic, este redusă cu borohidrură de potasiu la cromanol şi în continuare acesta este trecut în clorură de cromanoloxoniu colorată care se determină colorimetric la F. S. 500 nm. Extincţia pentru 10 γ — licviritină în probă este 0,35.

Pentru dozarea glicirhizinei se poate folosi reacţia de transformare a acidului glucuronic în furfurol prin distilarea acestuia în prezenţa acidului clorhidric. Furfurolul trecut în distilat este precipitat cu acid barbituric şi determinat gravimetric (611).

Acidul glucuronic poate fi dozat prin acţiunea sa reducătoare, cu reactiv Fehling (612).

L. Fuchs şi J. Trauner-Adelpoller (613) au propus o metodă colorimetrică pentru dozarea acidului glucuronic bazată pe coloraţia violetă care apare la tratare cu naftorezorcină, compusul se extrage în eter şi se fotocolorimetrează la F. S.=570 nm.

U. Lehman (614) dozează glicirhizina precipitată ca sare de cupru în mod analog dozării taninului.

Deoarece extractul uscat de licviriţie poate fi falsificat prin adăugarea de diferite substanţe, W. Peyer (615), G. Griebel şi F. Weiss (616), şi Ch. Février (617) au propus următoarele probe de puritate: umiditate, substanţe minerale, metale grele, extractivul, substanţe insolubile în apă, substanţe insolubile în alcool, substanţe precipitabile cu alcool, conţinutul în dextrină (101).

Întrebuinţări: preparatele de licviriţie sînt folosite curent pentru corectarea gustului unor medicamente cum sînt clorura de calciu, aminoacizi, ioduri alcaline, cloral, p-aminosalicilatul de sodiu, extracte vegetale laxative (aloe, cascara, frangula, sena), preparate antitusive şi antiulceroase în care manifestă şi acţiune terapeutică (255). În afară de acestea, ca urmare a unui mare număr de studii, s-a pus în evidenţă:

— acţiunea antiulceroasă: (618, 619, 620, 621, 622);
— acţiunea antispastică: (623, 624);
— acţiunea antihistaminică: (623, 625);
— acţiunea antiacetilcolinică;

Scanned with OKEN Scanner

— acţiunea tampon a acidităţii gastrice: (623, 626, 627);
— acţiunea antitusivă: (627);
— acţiunea tip DOCA: (620, 629, 630, 631, 632, 633);
— acţiunea antilizozimică: (634, 622);
— acţiunea asupra metabolismului hidric-salin: (629, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640);
— acţiunea anorexică: (641);
— acţiunea antiflogistică: (629, 642, 637, 643, 644, 645);
— acţiunea antiestrogenă: (636, 644, 645, 646, 647);
— acţiunea de potenţare a activităţii cortizonului: (648, 649, 650), care s-ar datora existenţei unei substanţe cu această activitate în fracţiunea rezinoasă ce nu trece în extract (651, 652);
— acţiunea cardiovasculară: (653);
— acţiunea bacteriostatică: (654);
— acţiunea antitoxică faţă de toxina tetanică: (655);
— acţiunea difterică: (656) şi faţă de stricnină: (657).

Ca urmare a acestor studii, preparatele de licviriţie încep să trezească interes îndeosebi în tratamentul tusei, datorită acţiunii centrale a acidului glicirhizinic, asemănătoare codeinei şi în tratamentul ulcerului gastric, datorită efectului tampon asupra acidităţii gastrice, a acţiunii spasmolitice a flavononelor şi a acţiunii cicatrizante datorită unui factor încă neprecizat. Deoarece preparatele lipsite de acid glicirhizinic posedă acelaşi efect antiulceros, dar nu mai au efectele secundare tip DOCA (creşterea tensiunii arteriale, eliminarea potasiului, apariţia unei stări hidremice, alcaloză, polidipsie, poliurie) unii autori au propus studierea unor preparate lipsite de glicirhizină în tratamentul bolii ulceroase şi pe de altă parte folosirea cu prudenţă a licviriţiei ca îndulcitor al băuturilor alcoolice.

Doze: extractul fluid: 2—5 g şi mai mult.

Extractul moale: (1 p. = aproximativ 6 p. drog): 0,2—1 g şi mai mult.

Extractul uscat: 0,2—1 g şi mai mult.

Preparate obţinute din lobelia *(Herba Lobeliae)*

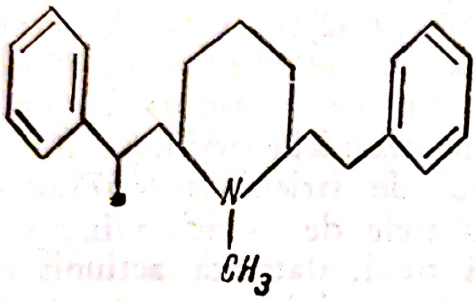
Din lobelia se prepară tinctura de lobelia. Se folosesc părţile aeriene ale plantei *Lobelia inflata*. L. fam. *Lobeliaceae*. Iarba de lobelia conţine 0,4% alcaloizi totali cu nucleu piperidinic din care 50% lobelina, care pot fi grupaţi în alcaloizi cu două catene laterale şi alcaloizi cu o singură catenă laterală.

Din prima categorie face parte grupul lobelinei (CLXLII) lobelina=inflatina, lobelanina (CLXLIII), lobelanidina (CLXLIV) şi nor-

Scanned with OKEN Scanner

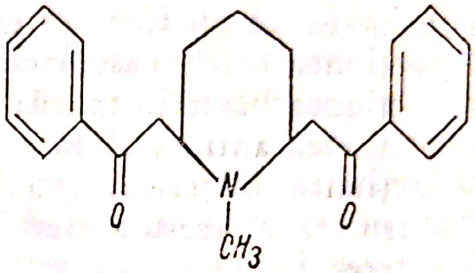
derivații lor (CLXLV), grupul lelobinei lelobanidina I (CLXLVI) și II norderivatul ei (CLXLVII) și grupul lobininei: (lobinina (CLXLVIII), izolobinina (CLXLIX), lobinanidina (CC) și izolobinanidina stereoizomer al lobinanidinei).

C. Schöpf și colab. (658) au propus clasificarea alcaloizilor dependent de natura cetonică sau alcoolică a catenelor laterale, astfel: dacă ambele catene conțin grupări —C=O produsul se numește lobelidion, dacă ambele catene conțin grupări —CHOH, produsul se numește lobelidiol, iar dacă o catenă conține gruparea —C=O și cealaltă catenă conține gruparea —CHOH, produsul se numește lobelionol.



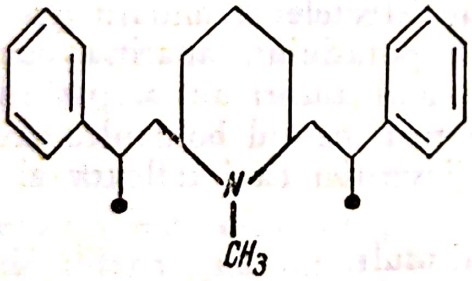
CLXLII

(—)-*Lobelina*



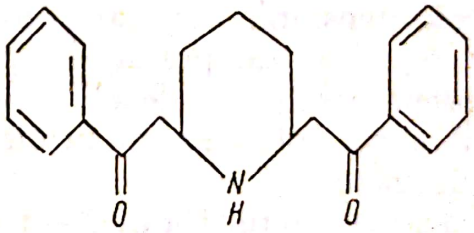
CLXLIII

Lobelanina



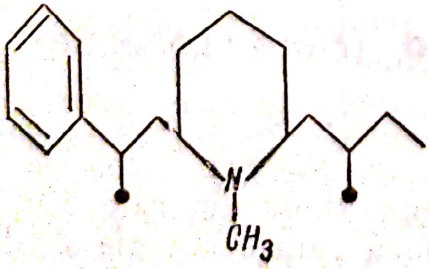
CLXLIV

Lobelanidina



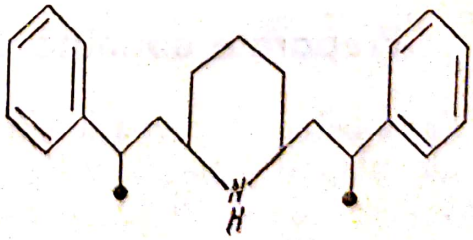
CLXLV

Norlobelanina



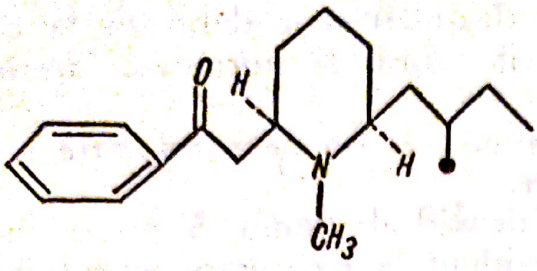
CLXLVI

(—)-*Lelobanidina I*

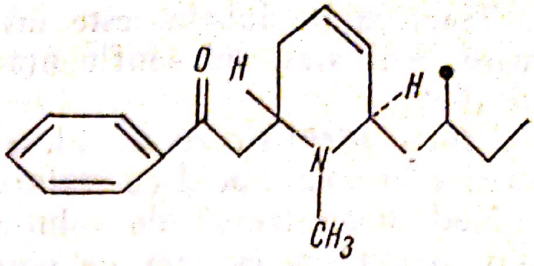


CLXLVII

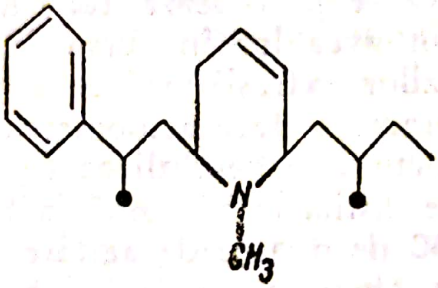
Norllelobanidina



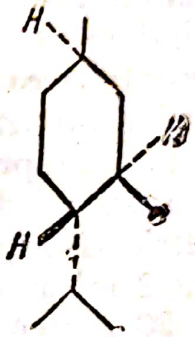
CLXLVIII
Lobinina



CLXLIX
Izolobinina



CC
Lobinanidina



CCI
(—)-Mentolul

În această nouă nomenclatură alcalozii principali: lobelina este difenillobelionol; lobelanina este difenillobelidion; lobelanidina este difenillobelidiol; lelobanidina este etilfenillobelidiol; lobinina este etilfenildehidrolobelionol.

Din categoria alcaloizilor cu o catenă laterală face parte alcaloidul lobelol care este fenillobelol.

Tinctura de lobelia *(Tinctura Lobeliae)*

Este oficializată în FR VI, Pol III, Ceh II, Helv V, OAB, Franc, Ned, care o prepară prin percolare cu alcool 70° din iarba de lobelia luată în proporţie de 10%. Ceh efectuează o extracţie acidă în prezenţa acidului acetic 5‰. OAB, Pol III şi Helv V diluează tinctura la concentraţia de 0,05% alcaloizi totali, Ned la concentraţia de 0,02%, iar Ceh II la concentraţia de 0,03%.

Tinctura de lobelia este un lichid galben-brun, cu gust slab amar şi arzător. D=0, 895—0, 913. La evaporare lasă un reziduu de 1,3—1,8%. Pol prevede şi reziduul la calcinare 0,3—0,5%.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de lobelia este instabilă, alcaloizii se dedublează la conservare, mai ales sub influenţa căldurii, cînd se formează acetofenonă (659).

Pentru identificare se foloseşte obişnuit reacţia de precipitare a alcaloizilor în mediu acid cu reactiv Mayer.

Ned alcalinizează cu soluţie de hidroxid de sodiu 5 ml de tinctură şi o extrage cu eter de petrol. Reziduul la evaporare se colorează la tratare cu molibdat de amoniu în acid sulfuric (1‰) în brun, apoi în verde.

Franc separă alcaloizii prin cromatografie pe hîrtie, folosind amestecul de n-butanol: acid acetic: apă (4 : 1 : 5) şi îi identifică cu reactiv Dragendorff cînd se observă un spot portocaliu cu Rf=0,90.

Pentru determinarea cantitativă se procedează fără întrerupere datorită degradării alcaloizilor ce pot avea loc în cursul operaţiilor. Determinarea se face asupra alcaloizilor extraşi cu eter în mediu alcalin sau antrenaţi cu vapori de apă, titrarea se face acidometric (ÖAB), Helv V) sau iodometric (Ned). 50 g tinctură se neutralizează cu amoniac, se alcalinizează cu 2 ml amoniac şi se distilă la 50° pînă la 8 g. Se adaugă 2 ml amoniac, 50 g eter şi după 30 de minute de agitare se separă prin filtrare 40 g eter într-o pîlnie de separare care conţine 30 ml eter şi 20 ml acid clorhidric 0,1 *N*. Se repetă operaţia de 4 ori şi se separă acidul care se neutralizează şi alcalinizează uşor cu amoniac. Se extrage cu eter, reziduul se ia cu 5 ml alcool, se evaporă şi se reia cu 2 ml eter şi 5 ml alcool. Se adaugă 2 ml acid clorhidric 0,1 *N*, se diluează cu 30 ml apă şi se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 *N* la indicator roşu de metil. 1 ml acid clorhidric 0,1 *N* corespunde la 0,03375 g lobelină.

F. Gstirner (660) propune aplicarea metodei Fromme care este asemănătoare, cu mici variaţii, metodei din ÖAB şi Helv.

Ned evaporă pe baie 25 g tinctură, la reziduu adaugă 20 ml acid clorhidric 0,1 *N* şi filtrează. Filtrul este alcalinizat cu 2 ml amoniac şi se extrage în trei reprize cu cîte 10 ml eter. Soluţiile eterice reunite sînt extrase pe rînd cu 5 ml, 2 ml şi 2 ml acid clorhidric 0,1 *N* şi se separă. Soluţia se tamponează cu fosfat de sodiu la albastru de bromtimol (coloraţie verde) şi se distilă colectîndu-se 50 ml. Se tratează cu 5 ml soluţie hidroxid de sodiu 33%, 50 ml iod 0,01 *N* şi se lasă 30 minute în repaus. Se adaugă 10 ml acid clorhidric concentrat şi se titrează după răcire cu tiosulfat de sodiu 0,01 *N* (a ml). Se procedează la fel cu un martor care conţine numai 50 ml iod 0,01 *N* (b ml).

Lobelina %=(b—a).

W. Markwel (661) extrage alcaloizii cu cloroform, reziduul cloroformic este menţinut o oră la 80°, este luat cu alcool şi tratat cu un exces de acid sulfuric 0,02 *N*. Se retitrează cu soluţie 0,02 *N* de borat de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Menționăm că folosirea cloroformului la extracție impune în faza de purificare a alcalozilor trecerea acestora în sulfați (insolubili în cloroform) și nu în clorhidrați care sînt solubili în cloroform.

Dozarea se poate face și gravimetric prin transformarea alcaloizilor extrași în soluție clorhidrică în săruri insolubile cu ajutorul soluției 5% de acid silicowolframic (662) sau sub formă de reineckat cu ajutorul soluției 0,05% de sare Reinecke. Reineckatul este solubilizat în 3 ml acetonă, se adaugă 40 ml apă, 1 ml soluție Fehling II și se încălzește pentru hidrolizarea complexului. 1 mol reineckat de alcaloid eliberează patru echivalenți SCN^- care sînt titrați în prezența acidului azotic cu azotat de argint 0,1 *N* (indicator alaun-feric). 1 ml azotat de argint 0,1 *N* corespunde la 0,00843 g lobelină (663).

Întrebuințări. Tinctura de lobelia este folosită îndeosebi ca antiasmatic, expectorantă în bronșite catarale, în cele spastice și în tuse convulsivă. A fost recomandată și ca emetic, putînd însă da loc la accidente grave.

Se recomandă în astm bronșic, emfizem pulmonar, tuse convulsivă, bronșită acută și cronică.

Doze: în poțiuni, ca atare sau asociată cu tinctura de beladona: la adulți: 1 g în 24 de ore; la copii: 3—10 picături pe an de vîrstă și pe zi. Dozele maxime: 1,5 g odată și 5,0 g pe zi. La astmatici se administrează cîte 1 ml pe oră pînă la obținerea efectului.

Preparate obținute din mentă *(Folium Menthae)*

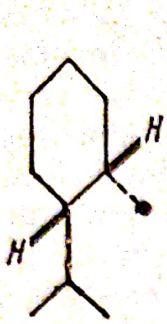
Din mentă se prepară tinctura și infuzia de mentă. Intră în compoziția tincturii carminative (DAB/D) în proporție de 2%.

Se folosesc frunzele plantei *Mentha piperita* (L) Huds. fam. *Labiatae*. Frunzele de mentă conțin 1—1,25% ulei volatil. FR prevede cel puțin 1 ml %. În afară de uleiul volatil mai conține 3—4,5% dintr-un complex polifenolic considerat inițial ca un tanin, acizii (piruvic, clorogenic, cafeic, ferulic, cetoglutaric), enzime, vitamina C.

Uleiul volatil conține 50% mentol (CCI) din care 4—9% sub formă de esteri (calculați în acetat de metil), neomentol (CCII), mentonă (CCIII), mentofuran (CCIV), jasmonă; mai conține acetaldehidă, aldehidă izovalerică, sulfat de dimetil, alcool amilic, acid izovaleric, pinen, felandren, cineol, limonen, cadinen și pulegonă (CCV).

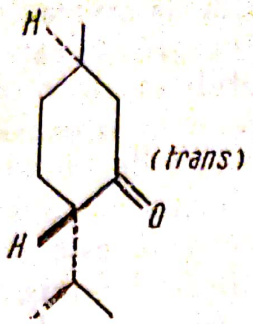
Compoziția uleiului volatil de mentă variază mult dependent de zona geografică, astfel uleiul volatil din zona URSS—România—Bulgaria, conține atît mentofuran, cît și iasmonă, precum și cariofilen și cineol, în timp ce uleiul volatil din zona Anglia, Franța, nu conține aceste substanțe sau le conține în cantități mai reduse.

Scanned with OKEN Scanner



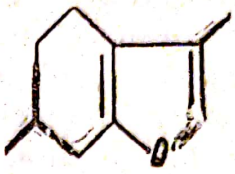
CCII

(+)-*Neomentolul*



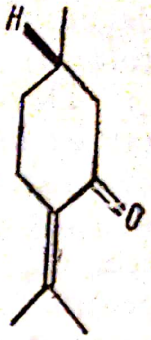
CCIII

(−)-*Mentona*



CCIV

Mentofuranul



CCV

(+)-*Pulegona*

Menţionăm că uleiul volatil de mentă folosit în terapeutică este uleiul natural rectificat în sensul că se îndepărtează sulfura de dimetil şi alţi produşi care îi alterează mirosul. În unele ţări uleiul este parţial sau total dementolat.

Tinctura de mentă *(Tinctura Menthae)*

Este oficializată în FR VII, Sov, Pol, DAB/D, care o prepară din frunze de mentă luate în proporţie de 5% prin macerare (Pol), sau percolare (FR VII, Sov), cu alcool 90° şi cu un adaos de 5% ulei de mentă, DAB/D nu adaugă ulei volatil de mentă şi măreşte proporţia de produs vegetal la 20% pe care îl percolează cu alcool 70°. Se prezintă ca un lichid limpede, de culoare verde cu miros şi gust de mentă. D= =0,892—0,837.

Pentru identificare DAB/D prevede separarea cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G a tincturii diluată cu un volum egal de n-pentan, folosind ca solvent pentru developare amestecul de benzen: acetat de etil (95 : 5). Placa uscată la 20° se revelează cu soluţie 2% vanilină în acid sulfuric cînd apare un spot violet cu Rf cuprins între 0,25 şi 0,30 identic cu acela obţinut cu o soluţie etalon de mentol 1% în cloroform.

Pentru dozarea uleiului volatil de mentă se foloseşte procedeul clasic de dozare a uleiurilor volatile din soluţiile extractive. Lichidul de deplasare este constituit din 10 ml acid sulfuric diluat şi 80 ml soluţie saturată de clorură de sodiu. Volumul stratului de ulei volatil trebuie să fie 0,60—0,65 ml ceea ce corespunde unui conţinut în ulei volatil de mentă de 5% (Sov).

Scanned with OKEN Scanner

Infuzia de mentă *(Infusum Menthae)*

Se prepară în conformitate cu prevederile FR privitoare la infuziile din produse vegetale care conţin uleiuri volatile, în proporţie de 0,5—5%.

Produsul volatil se umectează cu 0,5 p. alcool pentru 1 p. produs vegetal, după 5 minute se adaugă apa în fierbere şi după 30 minute se filtrează.

În ce privesc randamentele de extracţie vezi tabelele 3, 4, 5, 22, 23, 24.

Întrebuinţări. Tinctura de mentă îşi datoreşte activitatea sa terapeutică prezenţei uleiului eteric. Este recomandată ca tonic-eupeptic, uşor analgezică şi carminativă, antispastică şi colagogă, slab antiseptică asupra florei bucale şi intestinale. Este utilă în unele stări de atonie a tubului digestiv, diaree, greaţă, spasme pilorice şi gastrointestinale, dischinezii biliare.

Extern: în inhalaţii ca antiseptic, analgezic şi descongestionant în unele afecţiunii ale mucoasei nazale şi ale căilor respiratorii superioare. Se mai întrebuinţează în tehnica farmaceutică pentru corectarea gustului unor produse care conţin antibiotice, antihistaminice, preparate cu calciu, fier, piperazină, sulfamide, rezerpină, glicocol, uree, vitamine, salol, timol, soluţii extractive (ipeca, revent, ratania, frangula, muşeţel), substanţe saline.

Doze: tinctura de mentă se administrează sub formă de picături, ca atare sau în poţiuni, în doze de 5—15 picături pînă la 5 şi chiar 10 g. Extern, în inhalaţii asociată cu tinctura de eucalipt, în părţi egale, în ape de gură alături de tinctura de ratania, timol, salol. Infuzia 0,5—5%: 300—500 ml pe zi.

Preparate obţinute din mira *(Gummiresina Mirrha)*

Din mira se prepară tinctura de mira. Se foloseşte gumirezina secretată de planta *Commiphora abyssinica* Engler-fam. *Burseraceae*. Gumarezina mira este constituită din 2,5—10% ulei volatil, o substanţă amară, 34—60% gumă, 30% rezină. Uleiul volatil conţine aldehidă cuminică, eugenol, o sesquiterpenă triciclică: heerabolen, aldehidă cinamică, un ester acid: acidul mirrholic ($C_{16}H_{21}O_3$—COOH). Rezina este constituită din acizi rezinoşi, rezene, fenoli. Guma este parţial solubilă, dînd la hidroliză arabinoză, galactoză şi xiloză.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de mira *(Tinctura Mirrhae)*

Este oficializată în Jug II, DAB/F, ÖAB, Helv, Ned, Jap, care o prepară prin macerarea cu alcool 90° (Helv, DAB/F), sau 90° (ÖAB, Ned, Jap) a produsului vegetal pulverizat, luat în proporţie de 20% şi amestecat cu o cantitate egală de nisip.

Se prezintă ca un lichid galben-roşu, cu aromă caracteristică, cu gust amar şi iute şi reacţie slab acidă. La evaporare lasă un reziduu de 4% (Jug II, Ned, DAB/F) pînă la 5% (ÖAB).

Pentru identificare se recomandă următoarele reacţii:

— 0,50 ml tinctură se colorează în roşu-violet-închis cu 0,25 ml acid azotic concentrat (DAB/F, Ned); această reacţie este mai evidentă dacă tinctura este împrăştiată pe pereţii unei capsule de porţelan şi după evaporarea alcoolului se pune în mijlocul capsulei o picătură de acid azotic fumans şi se acoperă. În 5 minute reziduul de pe pereţi devine roşu-violet (ÖAB, Helv).

— 0,50 ml tinctură se amestecă cu 0,50 ml soluţie de vanilină 1% în alcool 90°. Amestecul se colorează în roşu-închis, cu 0,25 ml acid clorhidric concentrat (DAB/F). Această reacţie este cunoscută sub numele de reacţia Rosenthal;

— 10 ml tinctură şi 10 ml apă se aduc prin evaporare la 10 ml, se răceşte şi se extrage cu 5 ml eter. Reziduul eteric expus la vapori de brom (reacţia Bonastre) se colorează în roşu-purpuriu (Jap, Jug II);

— 1 ml tinctură diluat în 2 500 ml apă trebuie să mai prezinte miros de mira (ÖAB);

— 1 ml tinctură se extrage cu eter de petrol, cîteva picături din această soluţie se amestecă cu 3 ml acid acetic şi se suprapune peste 3 ml acid sulfuric. Apare un inel roşu-trandafiriu (reacţia Tucholka).

Întrebuinţări. Tinctura mira posedă acţiune dezinfectantă, iritantă şi astringentă asupra mucoasei bucale. Se administrează sub formă de colutorii sau în ape de gură ca atare: 5—10 picături în 100 ml apă, sau asociată cu alte tincturi cu taninuri (geum, gale, ratania) în afecţiunile inflamatorii ale cavităţii bucale.

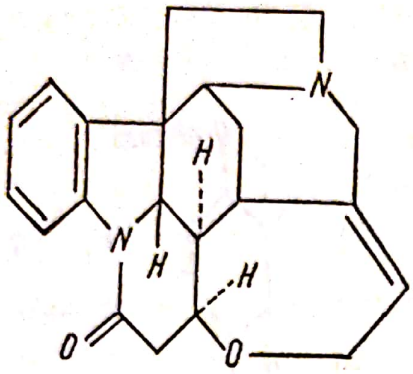
Intern, este foarte rar folosită singură (doze unitare de cel mult 2 ml); intră în compoziţia tincturii de aloe compusă.

Preparate obţinute din nuca vomica *(Semen Strychni)*

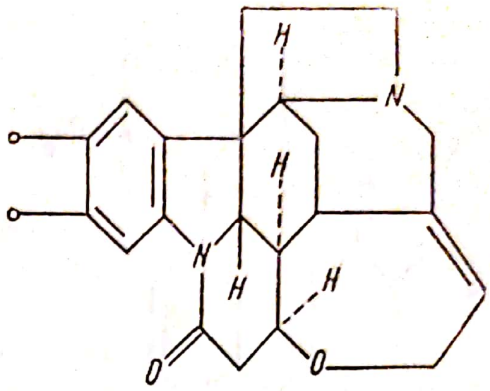
Din nuca vomica se prepară tinctura, extractul fluid, extractul moale şi extractul uscat. Se folosesc seminţele plantei *Strychnos nux vomica* L. fam. *Loganiaceae-Strychneae*, Seminţele de nucă vomică conţin 2—3% alcaloizi totali (FR prevede 2,5%) din care 33—35% stric-

Scanned with OKEN Scanner

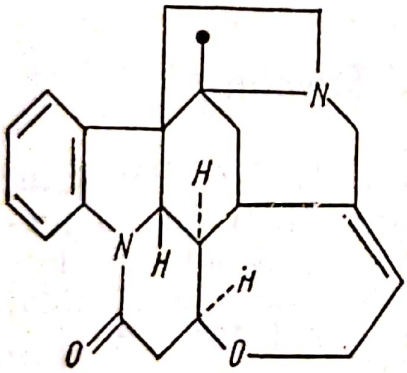
nină (CCVI), 45—56% brucină (CCVII), 0,8—1,4% pseudostricnină (CCVIII) și pseudobrucină (CCIX) și 2,8% α-(CCX) și β-colubrina (CCXI) și cantități mai mici de vomicină (CCXII) și novacină (CCXIII).



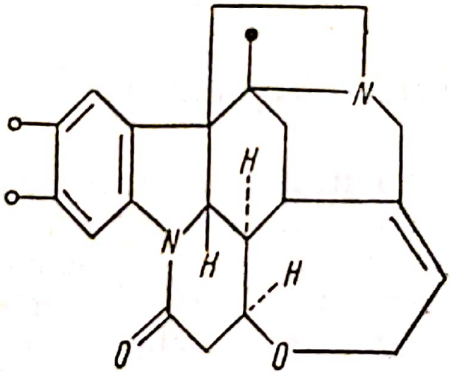
CCVI
Stricnina



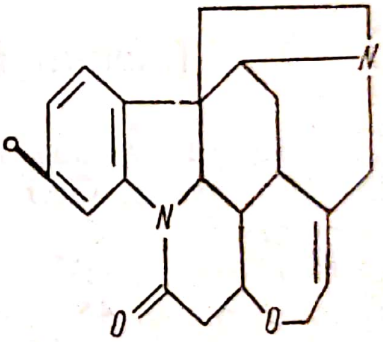
CCVII
Brucina



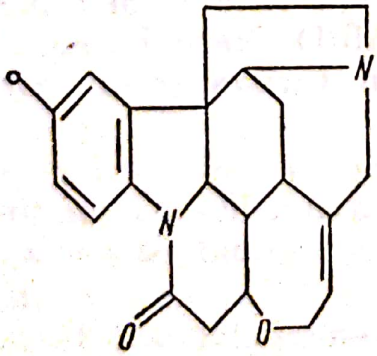
CCVIII
Pseudostricnina



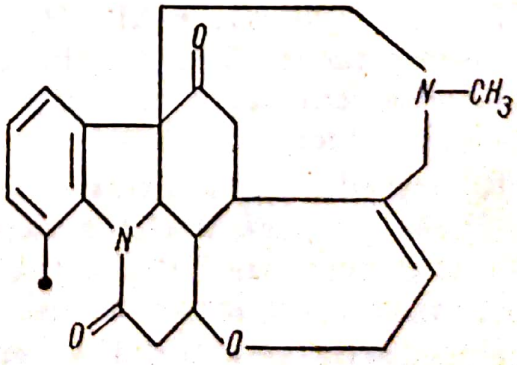
CCIX
Pseudobrucina



CCX
α-Colubrina

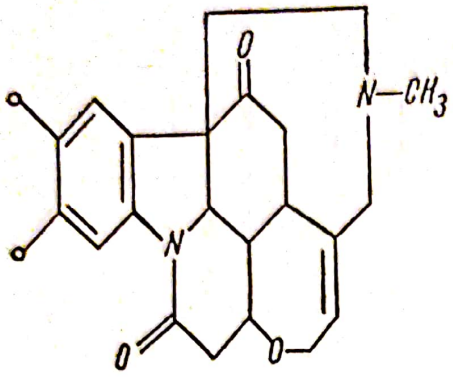


CCXI
β-Colubrina

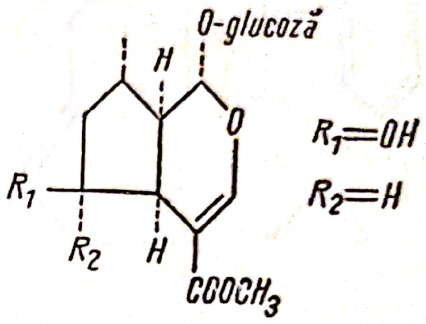


CCXII
Vomicina

Produsul vegetal mai conţine un glicozid — loganina (CCXIV), care prin hidroliză produce glucoză şi loganetină, un alcool triterpenic — cicloartenol —, acid clorogenic (igasuric), precum şi 2,5—4,0% ulei gras.



CCXIII
Novacina



CCXIV
Loganina

Tinctura de nuca Vomica *(Tinctura Strychni)*

Este oficializată în majoritatea farmacopeelor (FR, Sov, Pol, Ceh, DAB/D, Hung, ÖAB, Helv, Ital, Jug II, BP, Franc, Ned) care o prepară fie direct din produsul vegetal prin percolare cu alcool 70° (Pol, Ceh, Hung, DAB/D, ÖAB, Ital, Ned), fie prin dizolvarea extractului fluid în alcool 45° (BP) sau a extractului uscat în alcool 70° (FR, Sov, Franc, Helv, Jug II).

Cantitatea de produs vegetal luat în lucru, sau de extract dizolvată este dependentă de concentraţia în alcaloizi a tincturii de nucă vomică care este de 0,25% alcaloizi totali la majoritatea farmacopeelor (FR, Sov, Jug II, ÖAB, Pol, Ceh, Hung). Alte farmacopee prevăd concentraţia de 0,125% (Franc, BP, DAB/D, Ital) şi chiar 0,10% (Ned). Dependent de concentraţia extractului variază şi cantitatea de extract luat în lucru.

FR prevede 1,7% extract uscat în timp ce Sov şi Jug prevăd 1,6%. Franc prepară din 2 g extract uscat o tinctură cu un titru de 0,125%, stricnină, iar BP dizolvă 8,34% extract fluid pentru a aduce tinctura de nucă vomică la aceeaşi concentraţie.

La extracţia produsului vegetal, acesta este pulverizat la pulbere groscioară (sita IV), este degresat cu benzină (FR), eter (ÖAB, Helv, Jug II, Pol), sau eter de petrol (Sov, Ned) şi supus percolării cu alcool 70°. Unele farmacopee efectuează în prima fază extracţia şi apoi degre-

Scanned with OKEN Scanner

sează soluţia extractivă, fie cu eter (ÖAB, Helv, Jug II, Pol), fie prin congelare şi separarea grăsimilor solidificate (NF), fie adăugînd parafină care la uşoară încălzire înglobează grăsimile şi se separă la rece (Franc, BP).

DAB/D admite la prepararea tincturii de nucă vomică folosirea turboextracţiei fără a indica durata necesară unei extracţii optime. N. A. Gromova şi P. S. Rosenzweig (664) efectuînd extracţia într-un turboextractor cu 5 000 turaţii pe minut, au arătat că operaţia trebuie să dureze pînă la 80 de minute. Soluţia extractivă este intens tulbure, dar aceasta favorizează clarificarea prin fierbere.

Tinctura de nucă vomică este un lichid limpede, galben-brun, cu gust foarte amar. La evaporare lasă un reziduu de 1,5%. Pentru identificare se folosesc reacţiile stricninei, brucinei sau loganinei.

— 5 ml tinctură se tratează cu 2 ml soluţie de hidroxid de sodiu 10% şi se extrage cu 20 ml eter. 10 ml se evaporă şi reziduul se tratează cu o picătură de acid sulfuric şi un cristal de bicromat de potasiu; apare o culoare violetă trecătoare datorită stricninei (FR, Hung, Franc).

Această reacţie poate fi aplicată pe soluţia neutră de la dozarea cantitativă a alcaloizilor care amestecată cu bicromat de potasiu depune un precipitat cristalin. După separarea precipitatului acesta se tratează cu acid sulfuric concentrat, cînd apare o coloraţie violet-închis (Ned).

Coloraţia obţinută cu bicromat de potasiu apare după ce prin oxidare, ciclul lactamic al stricninei se desface, colorantul fiind asemănător derivaţilor de benzidină.

— 1 ml tinctură se diluează cu 5 ml apă şi după alcalinizare cu amoniac se extrage cu cloroform. Reziduul la evaporare dă cu reactivul sulfovanadic o coloraţie albastră-violet care trece în roşu-galben (ÖAB);

— 10 ml extract eteric se tratează cu 4 picături acid azotic. Apare o coloraţie roşie, datorită brucinei (FR, Hung, Sov, Franc.).

Reacţia se datoreşte oxidării brucinei; prin înlocuirea grupărilor CH_3—O cu oxigen are loc formarea chinonei de culoare roşie.

— 10 picături de tinctură se încălzesc într-o capsulă cu 1 ml acid sulfuric diluat, pe marginile capsulei apare o coloraţie violetă care se propagă spre mijlocul capsulei loganina (Ned, ÖAB, Ceh, Hung, Sov, Helv).

— Stricnina dă şi reacţia Vitali (vezi tinctura de beladona);

— DAB/D identifică stricnina după separare cromatografică prin revelare cu reactiv Dragendorf, folosind cromatografia în strat subţire pe Kieselgel G şi ca developant amestecul de cloroform: acetonă: dietilamidă (5 : 4 : 1). Apare un spot protocaliu la Rf=0,40—0,50 (stricnina) şi un alt spot cu Rx=0,80—0,90 faţă de spotul etalonului de stricnină 0,2% în cloroform.

— Franc separă alcaloizii din tinctura debarasată de alcool la cald, prin alcalinizare şi extracţie cu cloroform. Reziduul extractului cloroformic se ia într-un ml alcool şi se supune cromatografiei pe hîrtie, folosind ca developant amestecul butanol:acid acetic (4 : 1), iar ca revelator reactivul Dragendorf diluat 1 : 25 cu soluţie 0,1 *N* de acid clorhidric. Apare un spot la Rf=0,75 identic cu al etalonului de stricnină.

Pentru dozarea alcaloizilor totali FR ia în lucru 60 g tinctură, o acidulează cu 0,5 ml acid sulfuric diluat şi o concentrează la 8—10 g, apoi se procedează la extragerea alcaloizilor în mediu alcalinizat cu amoniac, folosind amestecul de 50 ml eter şi 25 ml cloroform şi încă de 2 ori cu cîte 15 ml amestec. Soluţiile eter-cloroformice deshidratate cu sulfat de sodiu sînt evaporate la sicitate, iar reziduul alcaloidic este dizolvat în 5 ml alcool neutralizat, diluat cu 10 ml apă şi tratat cu 10 ml soluţie acid clorhidric 0,1 *N*.

Excesul de acid clorhidric 0,1 *N* se retritează la microbiuretă cu hidroxid de sodiu 0,1 *N* (indicator roşu de metil). La 1 ml acid clorhidric 0,1 *N* corespunde 0,03645 g alcaloizi totali exprimaţi în părţi egale de stricnină şi brucină.

Helv foloseşte la extracţie numai cloroform. ÖAB alcalinizează cu amestec de hidroxid de sodiu şi bicarbonat de sodiu şi extrage cu amestec cloroform-eter. Soluţia este anhidrizată cu tragacanta şi determinarea se efectuează pe o cotă parte.

BP foloseşte pentru extracţia alcaloizilor din tinctura alcalinizată cu amoniac un extractor lichid — lichid cu deplasare descendentă şi ca solvent cloroformul. Alcaloizii din extractul cloroformic sînt trecuţi în 100 ml acid sulfuric *N*. 21 ml din această soluţie sînt diluaţi la 100 ml şi se determină extincţia la 262 mm şi la 300 nm.

Extincţiile respective (a şi b) sînt introduse în expresia:

$$\text{stricnină } \% = \frac{5\ (0{,}321\ a - 0{,}467\ b)}{V}$$

în care V este volumul tincturii luate în lucru (obişnuit 5 ml).

DAB/D ia în lucru numai 0,5 g tinctură pe care o încălzeşte cu 2 ml etanol şi 2 picături de acid sulfuric *N*, apoi după evaporare menţine reziduul 2 minute pe baia de apă, dizolvă reziduul cu amestec de 10 picături hidroxid de sodiu *N* şi 10 ml apă, aduce la fierbere, adaugă 8 picături de soluţie de carbonat de sodiu 20% şi extrage alcaloizii cu 20 ml cloroform. Din extrasul cloroformic alcaloizii sînt trecuţi în 50 ml acid clorhidric 0,1 *N* şi determină extincţiile la 262,5 nm (E_1) şi 300 nm (E_4). În paralel se determină extincţia la 262,5 nm a etalonului de stricnină cu 2 mg% în acid clorhidric 0,1 *N* (E_2) şi a etalonului cu 2 mg brucină % în acid clorhidric 0,1 *N* (E_3), precum şi extincţiile acestor etaloane la 300 nm: pentru stricnină (E_5) şi pentru brucină (E_6).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste elemente, precum şi greutatea tincturii luată în lucru (Ew) sînt introduse în expresia:

$$\% \text{ stricnină} = \frac{E_1E_6 - \frac{(E_2+E_3)\cdot E_4}{2}}{2{,}5\ Ew\ (E_2+E_3)\cdot(E_6-E_5)}$$

Această metodă prezintă unele diferenţe neesenţiale faţă de metoda propusă de K Jentzsch (665).

Franc separă alcaloizii din 100 ml tinctură cu cloroform, care sînt trecuţi în acid sulfuric 0,5% şi apoi după alcalinizare cu amoniac din nou în cloroform şi soluţia este evaporată la sicitate.

Alcaloizii astfel purificaţi sînt dizolvaţi într-un amestec de 15 ml acid sulfuric 5%: 2 ml acid azotic 50% şi cîteva cristale de nitrit de sodiu şi se lasă în repaus 30 de minute în care timp brucina trece prin oxidare în stricnină. Soluţia este apoi trecută în pîlnie de separare şi stricnina este extrasă, după alcalinizare cu 20 ml hidroxid de sodiu 2 *N*, cu 20 ml cloroform. Alcalinizarea şi extracţia se repetă de mai multe ori şi cloroformul este distilat, iar alcaloizii sînt dizolvaţi în 10 ml acid sulfuric 0,1 *N* şi excesul titrat cu hidroxid de sodiu 0,1 *N* (indicator roşu de metil). 1 ml acid sulfuric 0,1 *N* corespunde la 0,0334 g stricnină. Rezultatul se multiplică cu un factor de pierdere a stricninei 1,0%.

Ital procedează asemănător efectuînd însă extracţia în separator cu extracţie continuă lichid-lichid.

H. M. Perry şi M. L. Sheppard (666) descriu o metodă de extracţie a alcaloizilor cu cloroform în extractor lichid-lichid şi determinarea spectrofotometrică la nm 262 şi 300 a alcaloizilor trecuţi în acid sulfuric *N*.

M. Carlassare (667) propune o metodă de dozare a alcaloizilor totali extraşi cu amestec de cloroform: eter (1:2) în prezenţa de 3 ml amoniac 5 *N*, prin dizolvarea reziduului alcaloidic în acid clorhidric 0,05 *N* şi retitrarea excesului de acid cu soluţie de borat de sodiu 0,05 *N* (indicator roşu de metil: albastru de metilen). Pentru dozarea stricninei se acidulează soluţia folosită la titrarea alcaloizilor totali cu cîteva picături de acid sulfuric, se filtrează şi se alcalinizează cu 2 ml amoniac diluat apoi se extrage cu 20, 10 şi 5 ml cloroform. Extractul cloroformic se anhidrizează cu sulfat de sodiu, se evaporă şi reziduul se dizolvă în 2,5 ml acid sulfuric diluat şi 5 ml apă. Se tratează cu 1 ml acid azotic 10 *N* şi cîteva cristale de nitrit de sodiu şi după 15 minute se acalinizează cu 10 ml hidroxid de sodiu diluat, se extrage stricnina cu 20 ml cloroform şi se continuă ca la dozarea alcaloizilor totali.

J. S. Taylor şi A. Ifrin (668) dozează stricnina, trecînd soluţia extractivă slab alcalinizată peste o coloană cu 10 g oxid de aluminiu menţinut în prealabil 6 ore la 800° şi după răcire, umectat cu alcool absolut. Proba trebuie să conţină aproximativ 0,5 mg şi se aduce prin

Scanned with OKEN Scanner

concentrare la 2 ml. Eluarea se efectuează cu alcool absolut (5—10 picături pe minut). Eluatul este evaporat, reziduul dizolvat în 100 ml acid sulfuric *N*. Se determină extincţia la 262 nm (A) şi la 300 nm (B) în cuve de cuarţ şi rezultatele se introduc în relaţia:

$$\text{stricnină } \% = \frac{0{,}318\,A - 0{,}460\,B}{100}$$

O metodă asemănătoare propune M. Kuntze şi M. Hädicke (268). Aceşti autori trec 10—20 g tinctură peste 10 g oxid de aluminiu Woelm gradul 1 de activitate şi eluează cu 50 ml alcool 90°. Eluatul este evaporat şi reziduul titrat cu acid clorhidric 0,1 *N* la roşu de metil.

Altă metodă cromatografică este propusă de K. W. Werz şi R. Franck (360).

Tinctura de nucă vomică are o conservare limitată, de aceea FR prevede verificarea după 1 an. Jug recomandă reanalizarea după 3 luni. A. Stawowczyk (671) arată că factorii de inactivare sînt căldura, radiaţiile solare şi agenţii oxidanţi. După W. Meyer (672) scăderea cantităţii de alcaloizi trebuie pusă pe seama brucinei sensibilă la oxidare, de aceea se recomandă evaluarea tincturii numai după conţinutul în stricnină. C. A. Rojahn şi H. Herzog (277) recomandă prepararea tincturii în cantităţi mici din extract uscat pentru a evita degradările.

Extractul fluid de nuca Vomica (*Extractum Strychni fluidum*)

Este oficializat în BP care îl prepară prin percolare cu alcool 70°. Percolatul este concentrat la un sfert din greutatea drogului extras şi grăsimile îndepărtate prin înglobare în 15 g parafină adăugată la cald şi separată la rece. La percolat se adaugă o cantitate egală de alcool 70° şi se filtrează. Se determină proporţia de stricnină şi se completează cu alcool 45° pînă la titrul de 1,5% stricnină. Conţinutul în alcool al extractului fluid de nucă vomică variază între 36—42% v/v.

Lichid galben-brun cu gust foarte amar.

Pentru dozarea stricninei se foloseşte metoda spectrofotometrică descrisă la tinctura de nucă vomică.

NF prevede pentru epuizarea produsului vegetal un procedeu asemănător celui propus de D. Ponte (673); umectează drogul cu un amestec de acid acetic: apă, alcool (2 : 3 : 15) şi se macerează 48 de ore în percolator. La 100 p. drog sînt necesare aproximativ 85 p. amestec, se percolează şi se separă percolatul, se continuă extracţia cu amestec alcool:

Scanned with OKEN Scanner

apă (3 : 1). Al doilea percolat este adus la consistența de extract moale care se dizolvă în primul percolat, diluînd cu același amestec la titrul prevăzut.

D. Nitardi (674) arată că mediul acid favorizează prea puțin extracția și nu influențează stabilitatea tincturii de nucă vomică.

Extractul moale de nuca Vomica (*Extractum Strychni spissum*)

Este oficializat în Ceh II care îl prepară prin percolare cu alcool 70°. Percolatul este distilat pînă la eliminarea alcoolului, se aduce cu apă la greutate dublă față de produsul vegetal și după 2 zile se filtrează și se concentrează la consistența de extract moale.

Se prezintă ca o masă moale, fără miros, cu gust amar.

Pentru dozare se folosește extracția cu cloroform în mediu amoniacal și titrarea alcaloizilor din reziduul cloroformic cu acid clorhidric 0,1 *N*.

Extractul moale trebuie să conțină 15% alcaloizi totali din nuca vomică.

Extractul uscat de nuca Vomica (*Extractum Strychni siccum*)

Este oficializat în FR, Hung, Pol, Sov IX, Jug, ÖAB, Helv, Franc, Ned, care îl prepară prin percolare cu alcool 70°.

Ceh deși nu prevede o monografie pentru extractul uscat, recomandă prepararea „ex tempore" a produsului *Extractum Strychni exsiccatum* prin diluare cu lactoză la titrul de 8% alcaloizi, în mod analog cu prevederile Hung.

FR epuizează 100 g produs vegetal prin percolare, lichidele extractive sînt concentrate la 50° pînă la 20 g, apoi se adaugă 15 p apă și 20 p benzină și se agită 60 de minute. După 12 ore stratul apos este degresat în continuare prin extracție separată cu cîte 15 ml benzină. Se concentrează apoi la consistența de extract moale și se adaugă cantitatea corespunzătoare de lactoză pentru a se obține un extract uscat cu cel mult 3% umiditate și 15% alcaloizi.

Sov procedează la fel, degresînd însă cu eter de petrol.

Ned extrage pulberea degresată în prealabil cu eter de petrol. J. Büchi și A. Reller (675) au arătat că pentru îndepărtarea grăsimilor dintr-un kg produs vegetal sînt necesare 112 ore și 4,5 kg eter de petrol, din acest motiv majoritatea farmacopeelor percolează drogul nedegresat, degresînd soluția extractivă.

Scanned with OKEN Scanner

Pol, Jug, OAB şi Helv degresează extractul cu eter etilic, iar Franc adaugă parafină, agită la cald şi separă parafina care a înglobat grăsimile la rece. Dependent de farmacopee, extractul uscat este diluat cu lactoză la diverse concentraţii în alcaloizi 6,25% (Franc), 8% (Hung), Ned, Ceh, 10% (Helv), 15% (FR), 16% (Sov IX, Jug, Pol, OAB).

Extractul uscat de nuca vomică se prezintă ca o pulbere brună-cenuşie, fără miros sau cu slab miros caracteristic şi cu gust extrem de amar.

Pentru identificare şi dozare se folosesc procedeele descrise la tinctura de nucă vomică.

Intrebuinţări. Preparatele de nuca vomică îşi datoresc acţiunea prezenţei stricninei. Acţiunea principală se manifestă la nivelul sistemului nervos central şi în special asupra măduvei şi bulbului. În măduva spinării măresc excitabilitatea neuronilor intercalari şi a centrilor medulari superiori. În doze terapeutice determină o creştere a reflexivităţii medulare şi o uşoară excitaţie a centrilor bulbari respiratori şi cardiovasculari. Acţiunea de mărire a reflexivităţii se extinde şi asupra centrilor bulbari şi asupra nucleilor subcorticali, precum şi asupra analizorilor auditivi, vizuali şi olfactivi.

Datorită gustului lor foarte amar, preparatele de nuca vomică sînt frecvent folosite ca amar-tonice şi eupeptice, avînd o acţiune excitantă asupra secreţiei gastrice care prin reflex condiţionat produce creşterea apetitului.

Produsele de nuca vomică sînt indicate în stări de adinamie, ca stimulente în anorexiile convalescenţei, în anemii. Extractul uscat este indicat în şoc traumatic şi hemoragic, intoxicaţie difterică gravă, insuficienţe cardiace, leziuni nervoase periferice. Se pare că asemenea acţiuni se pot obţine numai cu doze subtoxice. E. Menghetti (676) consideră mai justificată utilizarea preparatelor de nucă vomică ca analeptic respirator şi în terapia intoxicaţiilor cu substanţe deprimante ale sistemului nervos.

Sînt contraindicate la bătrîni cu ateromatoză şi cu arterioscleroză, în paralizii de origine centrală, incontinenţă de urină.

Doze: tinctura de nuca vomică se administrează ca atare în picături sau asociată cu alte tincturi sub formă de picături amare. La adulţi: 0,1—0,5 ml în 24 de ore (1 g=LVII picături); la copii de la 1—2 ani; 1—2 picături; de la 3—5 ani: 2—4 picături; de la 6 la 10 ani: 4—12 picături; de la 11 la 15 ani: 5—15 picături. La copii sub un an nu se administrează.

FR prevede ca doză maximă 1 g pentru o dată şi 3 g pentru 24 de ore.

Extractul fluid de nucă vomică cu 1,5% alcaloizi fiind de 6 ori mai concentrat ca tinctura se administrează în doze corespunzător mai mici. BP îl foloseşte la prepararea tincturii de nuca vomică.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul moale de nucă vomică având aceeaşi concentraţie în alcaloizi ca şi extractul uscat se va administra în aceleaşi doze. Este folosit în pilule.

Extractul uscat de nucă vomică se administrează în doze de 0,1—0,3 g pentru o dată. Doza maximă este după prevederile FR: 0,03 g pentru o dată şi 0,09 g pentru 24 de ore.

Preparate obţinute din opiu *(Opium)*

Din opiu se prepară tinctura de opiu, tinctura de opiu diluată, tinctura de opiu compusă, tinctura antiholerina şi extractul uscat. Se foloseşte latextul uscat la aer, obţinut prin incizii în capsulele imature ale plantei *Papaver somniferum* L. var. *setigerum* DC *glabrum* Boiss sau *nigrum* DC şi *album* Mill., fam. *Papaveraceae*.

Opiul conţine peste 20% alcaloizi din care majoritatea o reprezintă morfina. Opiul farmaceutic trebuie să conţină 11% morfină (FR). Alcalozii din opiu se pot împărţi în cinci grupe:

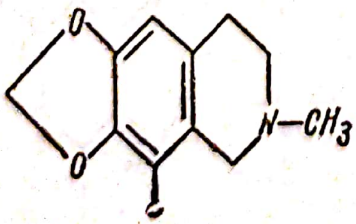
1) derivaţi de izochinolină: hidrocotarnina (CCXV);

2) derivaţi de benzilizochinolină: papaverina (CCXVI), xantalina (CCXVII), laudanina, laudanidina (CCXVIII), codamina (CCXIX), somniferina, laudanosina (CCXX);

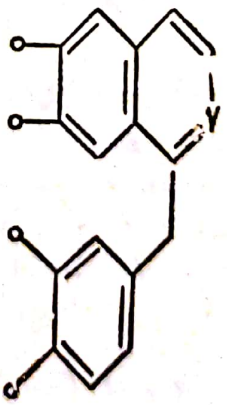
3) derivaţi de ftaliizochinolina: narcotina, narcotolina, gnoscopina, narceina (CCXXII), oxinarcotina; alcaloizi cu nucleu comun cu hidrastina (CLXII) de care se deosebesc prin radicalul R: gnoscopina (R= =—CH_3); narcotolina (R=—OH);

4) derivaţi ai criptopinei: criptopina (CCXXIII), protopina;

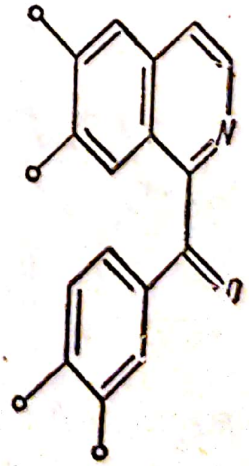
5) derivaţi ai morfinei: morfina (CCXXIV), codeina, neopina (CCXXV, tebaina (CCXXVI), oripravina, oxidimorfina (CCXXI).



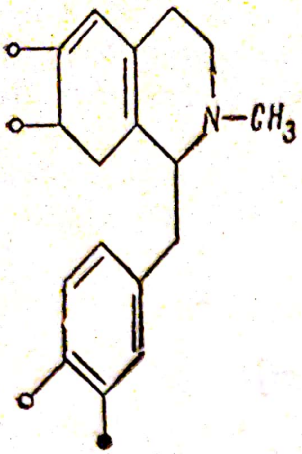
CCXV
Hidrocotarnina



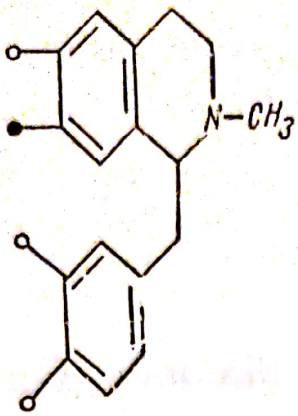
CCXVI
Papaverina



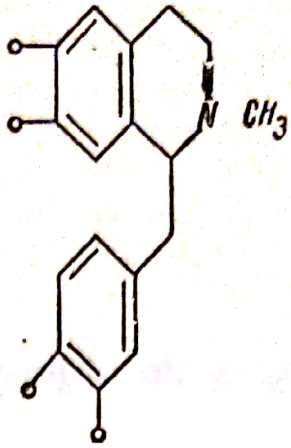
CCXVII
Xantalina



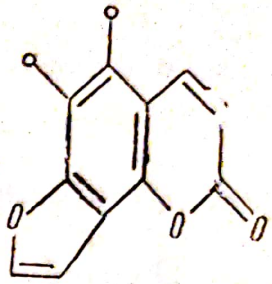
CCXVIII
Laudanidina



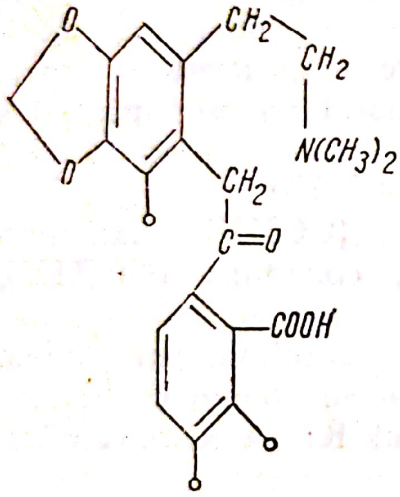
CCXIX
Codamina



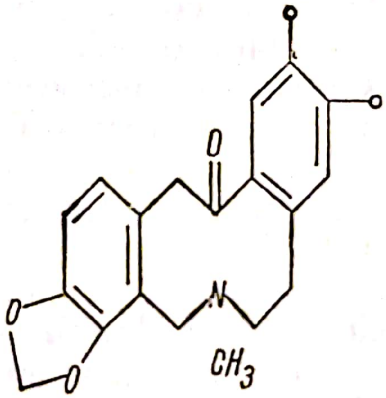
CCXX
Laudanosina



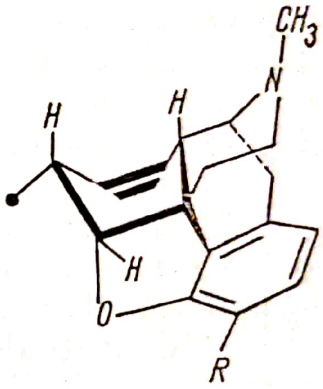
CCXXI
Oxidimorfina



CCXXII
Narceina

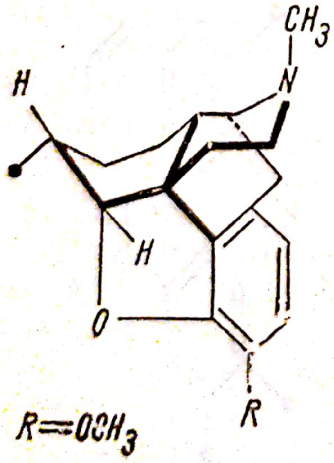


CCXXIII
Criptopina



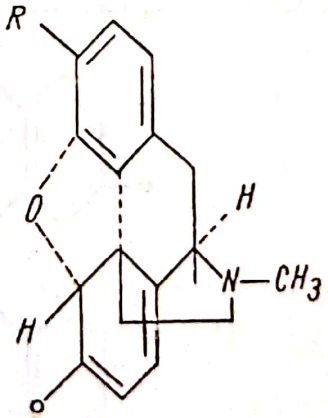
Codeina $R=OCH_3$
Morfina $R=OH$

CCXXIV
Morfina (Codeina)



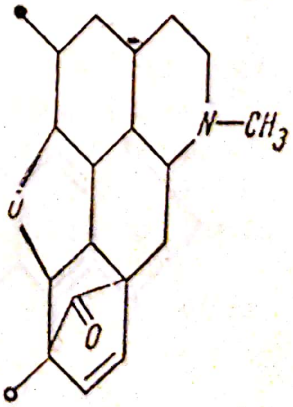
$R=OCH_3$

CCXXV
Neopina



Tebaina $R=OCH_3$
Oripravina $R=OH$

CCXXVI
Oripravina (Tebaina)



CCXXVII
Porfiroxina

Scanned with OKEN Scanner

6) alcaloizi cu constituţie nedefinită: lantopina, meconidina, porfiroxina (CCXXVII), papaveramina, baza X.

Proporţiile relative în care se află alcaloizii principali din opiu diferă de la un opiu la altul, astfel: morfina 5—15%, narcotina 2—8%, codeina 0,1—2%, papaverina 0,5—1%, tebaina 0,15—0,50%, narceina 0,1—0,4% (677).

În afară de alcaloizi, opiul conţine 6,5% acid meconic legat de morfină şi de alţi alcaloizi.

A. R. Dohme (678) a arătat că morfina este legată numai de acidul sulfuric.

Mai conţine meconina, ciclolaudenolul, un derivat triterpenic, acizi lactic, malic, tartric, citric, acetic, succinic, sulfuric, fosforic, sub formă de săruri de magneziu, calciu, amoniu, pectine, zaharuri, rezine, gume, 6—13% ceară, pirolidină, enzime (oxidază, protează), 9—14% apă, 3—9% cenuşă. FR prevede cel mult 6% cenuşă şi 6% umiditate.

Tinctura de opiu *(Tinctura opii)*

Sinonime: *Tinctura meconii, tinctura Thebaica, Laudanum liquidum.*

Este oficializată în majoritatea farmacopeelor: FR, SOV, Jug II, Pol, Ceh, Hung, DAB/D, DAB/F, Helv, ÖAB, Franc, BP, Nord, Ned, USP.

Prepararea tincturii de opiu se efectuează prin macerarea pulberii de opiu luată în proporţie de 10% (Ned, Nord, ÖAB, BP, Sov, Jug II, Pol, Ceh, Hung, DAB/D, DAB/F) sau prin dizolvarea extractului de opiu în concentraţie de 5% (FR, Franc, Helv). Obişnuit se foloseşte ca solvent sau solvent de extracţie alcoolul 70° (FR, Ned, Nord, Franc, Jug II, Ceh, Hung). Alte farmacopee folosesc alcoolul de alte concentraţii: 20% (Helv, USP); 35% (DAB/D, DAB/F); 40% (Pol); 45% (BP); 55% (ÖAB).

BP tratează 2 p. opiu cu 5 p. apă în fierbere, şi după 6 ore adaugă 5 p. alcool 90°, se amestecă, se strecoară şi după 24 de ore se filtrează şi se aduce la titrul de 1% cu amestec de alcool: apă.

USP procedează în mod analog, tratînd 1 p. opiu cu 5 p. apă fierbinte şi după 24 de ore percolează cu apă pînă la epuizare, se evaporă percolatul la 400 ml, se încălzeşte la 80°, se adaugă 0,5 p. parafină care înglobează substanţele în suspensie, se îndepărtează parafina, se aduce cu apă la 7,5 p., se adaugă 1,9 p. alcool şi se aduce la titrul de 1% cu amestec de alcool : apă (1 : 4).

Farmacopeea sovietică foloseşte un amestec de alcool 70°, alcool 35° şi apă fără să indice cantităţile, nici modul de lucru.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent prin care procedeu se prepară, tinctura de opiu se aduce la titrul de 1%.

Pentru preparare s-a propus folosirea ultrasunetelor (679) timp de 0,5—5 minute cu un aparat de 0,5—1 W/cm², 800 kHz cînd nu apar modificări în conținutul alcaloizilor.

Tinctura de opiu este un lichid limpede, brun-închis, cu miros caracteristic și gust amar. Densitatea variază între 0,897—0,915 astfel: 0,897—0,912 (Hung); 0,901—0,911 (Ned); 0,905—0,915 (Ceh.), DAB/F indică și formula pentru diluție:

X=T (a—1) în care:
X=grame solvent care urmează a se adăuga;
T=grame de macerat obținut;
a=procentul de morfină în macerat.

Unele farmacopee prevăd un exces de produs vegetal de 10% pentru a obține o tinctură mai concentrată în vederea diluării la titrul prevăzut (ÖAB, DAB/D). FR prevede ca opiul să conțină 11% morfină.

La evaporare lasă un reziduu de cel puțin 4,5% (FR). Dacă este preparată din opiu reziduul la evaporare variază între 3% (Ned) și 4,5% (Ceh). Pol prevede și reziduul la calcinare: 0,18—0,20%. Pentru identificare se pot folosi următoarele reacții:

— 5 ml tinctură se diluează cu 5 ml apă acidulată cu 2 picături de acid clorhidric diluat; se evaporă alcoolul și se extrage cu eter. Soluția apoasă se tratează cu o picătură de clorură ferică și 2 picături de fericianură de potasiu 0,02%; apare o colorație albastră (morfina).

Soluția eterică se agită cu 3 ml apă și o picătură de clorură ferică, stratul apos se colorează în roșu (acidul meconic) (FR, Sov).

Această reacție se poate efectua și astfel: 0,5 ml tinctură diluată cu 5 ml apă și tratată cu o picătură clorură ferică dă o colorație roșie-brună (acidul meconic). La adăugare de fericianură de potasiu, colorația trece în albastru-închis (Jug II). Reacția se bazează pe sistemul redox morfină-fericianură de potasiu care trece în ferocianură de potasiu cînd reacționează cu ionii de fier feric cu culoare albastră;

— 0,5 ml tinctură se amestecă cu 5 ml apă și 3 picături de acid clorhidric diluat și se tratează cu 2—3 picături reactiv Mayer (Jug, DAB/D);

— 10 ml tinctură se evaporă pe baie la 1 ml, se triturează cu 0,2 g hidroxid de calciu și apă adăugată treptat pînă la 10 ml și se filtrează prin filtru 3 G_3. La filtrat se adaugă 0,5 ml alcool, care favorizează formarea de cristale mari, 3 ml eter, care îndepărtează ceilalți alcaloizi și 0,2 g clorură de amoniu, care reduce alcalinitatea mediului. Cristalele brune care se formează, se spală cu apă și se usucă. Trebuie să se topească între 252—259° (Nord);

Scanned with OKEN Scanner

— 1 ml tinctură se diluează cu 5 ml apă şi se filtrează; se adaugă 0,25 ml soluţie de clorură ferică. Apare o coloraţie roşie şi un precipitat (acidul meconic) care nu dispare nici la tratare cu 0,25 ml clorură mercurică 5% (diferenţă de tiocianaţi), nici cu 0,25 ml acid clorhidric 3 *N* (deosebire de acetaţi, formiaţi) (DAB/F, ÖAB, Hung).

— 1 ml tinctură se tratează cu 0,25 ml amoniac 6 *N* şi se extrage cu 5 ml cloroform, se deshidratează cu 0,2 g tragacanta şi se evaporă pe sticlă de ceas. Reziduul se colorează în roşu-carmin cu 0,25 ml acid sulfuric cu 3% formaldehidă (DAB/F, DAB/D, ÖAB, Hung) (morfina).

Franc recomandă separarea alcaloizilor prin cromatografie pe hîrtie impregnată cu o soluţie 0,2 *M*, fosfat monopotasic, folosind ca developant n-butanol saturat cu apă.

Se identifică alcaloizii cu iodobismutat de potasiu sau iodoplatinat de potasiu, comparativ cu probe etalon de morfină, codeină, papaverină şi noscapină (100 µg alcaloid pe spot: 10 µl din soluţia 1%). Se observă un spot important cu Rf=0,14—0,18 la nivelul morfinei, apoi un spot mai slab cu Rf=0,18—0,22 (codeină) şi un spot alungit cu RF=0,70—0,90 (noscapină sau narcotină, papaverină, tebaină).

Pentru dozarea alcaloizilor FR prevede separarea morfinei sub formă de morfinat de calciu, soluţia de morfinat de calciu se purifică cu benzen, se tratează cu sulfat de amoniu cînd se formează sulfatul de calciu şi se eliberează morfina şi aceasta se extrage cu amestec de cloroform şi alcool.

Soluţia cloroformică de morfină se aduce la sicitate, reziduul se dizolvă în 50 ml acid clorhidric 1% şi se dozează colorimetric, amestecînd 3 ml din soluţia clorhidrică cu 1 ml acid clorhidric 1%, 4 ml soluţie 1% azotit de sodiu; după 15 minute se adaugă 4 ml amoniac diluat şi se citeşte extincţia la fotocolorimetru la F.S.=470 nm comparativ cu o soluţie etalon de morfină.

BP şi Sov separă morfina, folosind acelaşi procedeu ca şi FR, dar în locul determinării colorimetrice dizolvă cristalele în acid sulfuric 0,1 *N* la cald şi titrează excesul de acid cu hidroxid de sodiu 0,1 *N* (indicator roşu de metil); 1 ml acid sulfuric 0,1 *N* corespunde la 0,02853 morfină. La cantitatea indicată de titrare se adaugă 0,02853 g (Sov) sau 0,052 g (BP) pentru a corecta pierderea morfinei datorită solubilităţii sale.

Alte farmacopee au adoptat metode bazate pe solubilitatea alcaloizilor secundari în acetat de etil sau amestec de cloroform: alcool izopropilic în mediu amoniacal, în care morfina nu trece.

Din soluţia alcalină morfina este separată sub formă de cristale şi titrată acidimetric sau este transformată în eter dinitrofenilic şi determinată gravimetric.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, Jug II alcalinizează cu amoniac tinctura adusă la mic volum prin evaporare, soluţia se filtrează şi se extrage în repetate rînduri cu acetat de etil. Această soluţie care conţine alcaloizii secundari se îndepărtează, iar soluţia apoasă se menţine cîteva ore la rece. Morfina cristalizează pe pereţii vasului, soluţia se filtrează, iar cristalele de pe pereţii vasului sînt aduse pe filtru cu apă saturată cu eter şi dizolvate în 15 ml acid clorhidric 0,1 *N*. Excesul de acid clorhidric este retitrat cu soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N* (indicator roşu de metil), 1 ml acid clorhidric 0,1 *N* corespunde la 0,02853 g morfină.

DAB şi Ned procedează la o separare a alcaloizilor pe coloană cu oxid de aluminiu din tinctura debarasată de alcool şi încălzită 2 ore la 60°. Se eluează cu apă şi eluatul este alcalinizat cu hidroxid de sodiu, agitat cu un amestec de cloroform: izopropanol care se separă (4 : 1). Această soluţie conţine alcaloizii secundari.

În soluţia apoasă de morfină astfel purificată se adaugă 0,65 g acid tartric, o soluţie de 0,50 g dinitroclorbenzen în 40 ml acetonă şi 4 ml amoniac concentrat. Cristalele formate la rece sînt spălate cu acetonă şi cîntărite (680). 1 g precipitat corespunde la 0,6321 g morfină. Nord alcalinizează cu amoniac tinctura debarasată de alcool, o aduce în coloană de oxid de aluminiu şi eluează cu amestec de cloroform: izopropanol (2 ml pe minut). Soluţiile cloroform-izopropanolice sînt extrase în două rînduri cu 15 şi 10 ml soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N*. Soluţiile alcaline care conţin morfină sînt tratate cu 0,50 g acid citric, 50 ml soluţie 1% fluornitrobenzen în acetonă şi apoi cu 5 ml amoniac concentrat. După 4 ore de menţinere la rece, se separă cristalele constituite din eterul dinitrofenilic al morfinei; cristalele sînt spălate cu acetonă, uscate la 80° 1 oră şi cîntărite. 1 g precipitat corespunde la 0,6321 g morfină. La fel procedează şi ÖAB.

DAB nu mai separă alcaloizii secundari, iar totalul alcaloidic este exprimat în morfină.

Helv separă alcaloizii secundari fără să mai folosească coloana de oxid de aluminiu, aceşti alcaloizi sînt extraşi cu amestec de cloroform : alcool izopropilic în mediu alcalinizat cu hidroxid de sodiu şi se continuă dozarea morfinei ca eter dinitrofenilic ca mai sus.

Franc a adoptat un procedeu în care se ţine seama de reziduul la evaporare a tincturii şi morfinatul de calciu obţinut din acesta: se stabileşte reziduul la evaporare a 100 ml tinctură (a), se transformă morfina din 4 g reziduu în morfinat de calciu care se aduce în 45 ml soluţie şi se stabileşte reziduul la evaporare a 3 ml din această soluţie (M). Pe baza acestor rezultate se stabileşte extractul apos caloric $\%=E$.

$$E = \frac{1\,000\,M}{3-M}$$

Scanned with OKEN Scanner

Se stabileşte în continuare conţinutul în morfină din 4 g reziduu la evaporare (X) astfel: 25 g din soluţia de morfinat de calciu se tratează pentru separarea morfinei cu 1 g clorură de amoniu, 12,5 ml eter şi 2,5 ml alcool 90° şi se menţine la rece pînă la separarea cristalelor, se procedează apoi la solubilizarea acestora în metanol cald şi titrarea cu acid clorhidric 0,1 N (n ml).

$$X = \left[\frac{(1\,000+E)\,(n+1)}{100}\right] \cdot 0{,}114$$

Conţinutul în morfină al tincturii de opiu se stabileşte cu ajutorul formulei:

$$\text{morfină } \% = \frac{X \cdot a}{100}$$

O formulă analoagă este înscrisă în Sov.

În cursul determinării se foloseşte pentru spălarea cristalelor de morfină o soluţie saturată de morfină care se prepară dizolvînd 0,5 g clorhidrat de morfină în 40 ml apă, se adaugă 10 ml amoniac 1 N şi se filtrează.

Tinctura de opiu diluată *(Tinctura opii diluta)*

Sinonime: *Tinctura opii benzoica, tinctura opii camphorata, Elixir paregoric.*

Este oficializată în Fr, Sov, Helv V, BP, USP, Franc, Ned, care o prepară după formule asemănătoare (tabelul 28).

TABELUL 28

	Fr	*Sov*	*Helv V*	*Franc*	*BP*	*Ned*	*USP*
Tinctura opii	5	5	—	—	5	5	4
Extractum opii	—	—	0,25	—	—	—	—
Opium	—	—	—	0,50	—	—	—
Camphora	0,5	1	—	0,20	0,30	1	0,4
Spiritus camphoratus	—	—	5	—	—	—	—
Aetheroleum anisi	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,5	0,4
Glicerolum	—	—	—	—	—	—	4
Acidum benzoicum	0,5	2	0,5	0,5	0,5	2	0,4
Alcoholum 60° ad	—	—	100	100	100	—	—
Alcoholum 70° ad	100	100	—	—	—	100	100

Se amestecă acidul benzoic, uleiul volatil de anason şi camforul cu alcoolul. După solubilizare se adaugă tinctura sau extractul de opiu şi după 48 de ore se filtrează. Franc macerează componentele timp de 8 zile după care filtrează soluţia.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de opiu diluată este un lichid limpede, galben-brun, cu miros de anason şi camfor şi cu gust dulceag şi înţepător, cu reacţie neutră.

Pentru identificare se folosesc următoarele reacţii:

— 5 ml tinctură se amestecă cu 5 ml apă, se extrage cu 10 ml eter; soluţia apoasă se colorează în verde-intens la adăugarea a 2 picături de soluţie fericianură de potasiu şi clorură ferică (morfină);

— Soluţia eterică de la reacţia de mai sus se agită cu 5 ml apă şi se neutralizează la fenolftaleină cu soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N*. Stratul apos se tratează cu 0,2 ml soluţie clorură ferică, apare un precipitat galben-brun (acid benzoic) (Sov).

Tinctura de opiu diluată conţine 0,05 g% morfină.

Pentru dozarea morfinei se ia în lucru 20 ml tinctură care se aduce la sicitate şi se prelucrează în acelaşi mod ca la determinarea colorimetrică a morfinei în tinctura de opiu (FR).

Sov prepară o serie de etaloane ce conţin 0,32; 0,36; 0,40; 0,44 ml soluţie etalon (0,1317 g clorhidrat de morfină în 100 ml apă) şi tratează atît soluţia de morfină obţinută prin prelucrarea probei, cît şi soluţiile din scara de etaloane cu cîte 2 ml reactiv de diazotare (10 ml soluţie 1% acid sulfanilic, 10 ml soluţie 1% nitrit de sodiu şi 10 picături acid clorhidric) şi după 10 minute cu 5 picături de amoniac după care se aduce atît proba, cît şi etaloanele la 10 ml cu apă şi se compară.

BP procedează în mod analog, iar aprecierea cantităţii de morfină se face tratînd proba care conţine morfina cu o soluţie de nitrit de sodiu 1% urmată după 15 minute de o soluţie de amoniac. Coloraţia obţinută se compară cu o soluţie de amoniac la care se adaugă treptat reactiv morfină şi nitrit (10 ml soluţie 0,01 g% morfină în acid clorhidric *N*/5, 8 ml soluţie 1% nitrit de sodiu, 12 ml amoniac diluat şi 20 ml apă). Fiecare ml reactiv adăugat pentru egalarea coloraţiei corespunde cu 0,02 mg morfină.

Tinctura de opiu compusă *(Tinctura opii composita)*

Tinctura opii crocata, Laudanum Sydenhami

Este oficializată în FR, Helv, Franc, Ned, care o prepară după formule apropiate (tabelul 29).

Tinctura de opiu crocată este un lichid limpede, brun, cu miros aromatic şi gust amar.

Pentru identificare FR prevede reacţia morfinei şi a acidului meconic. Ned prevede diluţia limită (1 picătură la 1 000 ml apă) la care trebuie să se mai obţină coloraţie galbenă (crocus).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 29

	FR	Helv	Franc	Ned
Extractum opii	5	5	—	—
Opium	—	—	11	12
Tinctura croci	30	—	—	—
Crocus	—	3	5	4
Aetheroleum Cinnamomi	1	—	0,1	—
Cortex Cinnamomi	—	1	—	1
Aetheroleum Caryophylli	1	—	1	—
Flores Caryophylli	—	1	—	1
Alcoholum 30° ad	—	100	100	—
Alcoholum 50° ad	—	—	—	100
Alcoholum 70° ad	100	—	—	—

Toate farmacopeele prevăd diluarea tincturii la titrul de 1% morfină, folosind pentru dozare aceleași metode ca la tinctura de opiu.

Tinctura antiholerina *(Tinctura anticholerina)* *Tinctura Davilla*

Este oficializată în FR care o prepară după următoarea formulă: *tinctura opii, tinctura Rhei aa* 17 g, *aetheroleum Cinnamomi* 1 g, *aetheroleum Menthae* 5 g, *acidum hydrocloricum dilutum* 1 g, *alcoholum la* 100 g. Se amestecă și după 48 de ore se filtrează. La prepararea tincturii antiholerina se folosește alcool 95° pentru a se menține în soluție uleiurile volatile. Această concentrație alcoolică ridicată depășește concentrația alcoolică a tincturii de revent din amestec, de aceea apar sedimente care se separă prin filtrarea tincturii după 48 de ore. Pentru a se evita precipitarea morfinei în tinctură, aceasta se acidulează cu acid clorhidric.

Pentru identificare s-a prevăzut reacția clasică a morfinei cu clorură ferică-fericianură de potasiu.

Tinctura antiholerină conține 0,17% morfină.

Dozarea morfinei se face colorimetric după tehnica descrisă la tinctura de opiu.

Extractul uscat de opiu *(Extractum Opii siccum)* *Extractum Thebaicum*

Este oficializat în FR, Sov, Ceh II, Pol, DAB/D, DAB/F, Helv, ÖAB, Ned, Jug II, Franc, care îl prepară prin epuizarea produsului vegetal cu apă acidulată cu acid fosforic (FR, ÖAB, Helv), sau neaci-

dulată (Ceh II, Pol, DAB/D, DAB/F, Franc, Jug II, Ned). FR macerează timp de 24 de ore 100 g opiu cu 500 ml apă fiartă și răcită și separă maceratul.

Reziduul se macerează 6 ore cu 250 ml apă care conține 7 g acid fosforic diluat și încă de 2 ori cîte 3 ore cu cîte 150 ml apă. Fiecare macerat în parte, imediat după obținerea sa, este încălzit 20 minute la 65° și apoi păstrat la 0°. Soluțiile extractive reunite sînt păstrate la 0° timp de 12 ore apoi filtrate și concentrate sub presiune redusă, la 40—45° pînă se obțin 250 ml. Soluția concentrată se păstrează 24 de ore la 0°, se filtrează și se aduce la sicitate. Se dozează morfina și se aduce la titrul de 20% morfină anhidră prin diluare cu lactoză. Același procedeu este înscris și în Helv și ÖAB. Jug II folosește același procedeu, dar fără acidulare. Celelalte farmacopee nu acidulează, iar extracția și defecarea diferă de la o farmacopee la alta. Astfel, DAB/D extrage în două reprize cu 1 000+500 ml apă, filtrează și aduce imediat la sicitate. Franc macerează în două reprize cu 75+1 125 g apă, apoi concentrează la consistența de extract moale, reia acest extract, cu 10 p. apă rece, filtrează și aduce la sicitate. Diluarea se efectuează cu extract de pir. DAB/F macerează cu 500+200+200 ml apă, filtrează și trece prin nuce care conține un strat de talc de 5 mm grosime și aduce la sicitate. Diluează cu lactoză sau dextrină folosind formula:

$$X = \frac{E\,(a-20)}{20}$$

în care:

X = grame diluant;
E = greutatea extractului, în grame;
a = procentajul de morfină în extract.

Sov extrage cu apă la 65°.

La prepararea extractului uscat de opiu se urmărește să se obțină un produs cît mai lipsit de substanțe proteice, gume și rezine și mai ales narcotină. Extracția nu se face cu alcool tocmai pentru a se evita extragerea narcotinei. Deși alcaloizii din opiu sînt solubili în apă fiind legați sub formă de săruri de acidul meconic, sulfuric, lactic, acetic, malic, citric etc., se recurge totuși la o extracție acidă suplimentară pentru a se extrage și alcaloizii liberi care pentru dizolvare ar necesita o mare cantitate de apă neacidulată. În acest mod, fără ca randamentele să crească apreciabil, s-ar extrage și cantități mai mari de substanțe gumoase și rezinoase care se elimină mai dificil prin defecare. În același timp trebuie ținut seama că extractul total realizat trebuie să aibă un raport între balast și principiile active de minimum 80 : 20.

În cazul unei epuizări a drogului, balastul depășește 80% și nu se mai poate realiza un extract uscat cu titrul prevăzut de farmacopee.

Scanned with OKEN Scanner

În procesul de extracţie o importanţă deosebită o prezintă reacţia mediului şi temperatura din timpul macerării. Apa cu care se efectuează extracţia trebuie să fie dezaerată pentru a se evita oxidarea morfinei. Temperatura trebuie să fie sub 20° pentru a nu se extrage cantităţi mai mari de balast. În prima macerare apoasă pH-ul mediului este cuprins între 4,4—4,6, reacţie suficient de acidă pentru a permite dizolvarea sărurilor de alcaloizi din opiu în apă, în afară de narcotină.

Dacă extracţia ulterioară se face tot cu apă neacidulată, pH-ul mediului este de aproximativ 5,2 şi solubilizarea alcaloizilor liberi se face greoi. Prin acidulare cu acid fosforic, pH-ul scade la 4,1 şi extracţia alcaloizilor liberi se poate efectua cu o cantitate mică de apă. Acidularea se face cu acid fosforic şi numai la pH peste 4,0 pentru a evita dizolvarea narcotinei care trece în soluţie la pH în jur de 3,0.

Încălzirea fiecărei soluţii timp de 20 de minute la 65° are ca scop pe de o parte inactivarea enzimelor aflate în produsul vegetal, în special oxidaze, care favorizează formarea oxidimorfinei şi distrugerea microorganismelor care se pot dezvolta în soluţia apoasă, iar pe de altă parte de a provoca coagularea şi precipitarea unor substanţe proteice şi gumoase care prin sedimentare clarifică soluţia. Această sedimentare este favorizată prin răcire. DAB/F realizează clarificarea cu talc. Franc defecă extractul prin concentrare la extract moale şi reluare cu apă cînd substanţele proteice şi rezinele coagulate în cursul concentrării sînt separate prin filtrarea dispersiei apoase. Sov folosind la extracţie apa fierbinte la 65° produce coagularea proteinelor şi elimină astfel fazele de defecare, cît şi activitatea enzimelor în cursul macerării. A. Rojahn (277) arată că această activitate enzimatică este cauza scăderii procentuale a morfinei în drog, deoarece aceasta în soluţii extractive alcoolice, deci lipsite de enzime, este foarte stabilă.

Extractul uscat de opiu este o pulbere brună-deschis, cu miros caracteristic şi gust amar, cu o umiditate de cel mult 5% (FR, ÖAB, Jug II, DAB/D). Alte farmacopee prevăd numai 3% pierdere prin uscare (Helv, DAB/F).

Pentru identificare şi dozare se folosesc reacţiile şi tehnica de lucru descrisă la tinctura de opiu. FR efectuează determinarea morfinei fotocolorimetric, stabilind extincţia nitroderivatului la F.S.=470 nm.

Determinarea cantitativă a preparatelor de opiu a constituit obiectul a numeroase studii. Aceste propuneri se bazează pe diferenţa de solubilitate a morfinei în diferite medii sau solvenţi faţă de ceilalţi alcaloizi. Astfel, metodele care folosesc extracţia în prezenţa amoniacului se bazează pe solubilitatea morfinei în mediu amoniacal la pH sub 9, cînd narcotina este precipitată (681, 682, 684, 685).

Alte metode folosesc separarea morfinei şi narcotinei în prezenţa hidroxidului de calciu în care ceilalţi alcaloizi sînt insolubili (686).

Scanned with OKEN Scanner

Această metodă este adoptată de FR şi alte farmacopee. În prima fază morfina trece alături de mici cantităţi de codeină şi narcotină în soluţie sub formă de morfinat de calciu. Extracţia ulterioară cu cloroform îndepărtează codeina şi narcotina. În soluţia apoasă la adăugarea sulfatului de amoniu rezultă morfina-bază şi soluţia rămîne slab alcalină (sub pH 9) datorită prezenţei amoniacului rezultat din reacţie (687).

În aceste condiţii morfina nu este extrasă de benzen care însă fina este insolubilă în eter în mediu de clorură de amoniu sau slab amoniac sînt îndepărtate la concentrarea la sicitate a soluţiilor.

Metodele care folosesc precipitarea morfinei în vederea separării şi determinării gravimetrice sau volumetrice se bazează pe faptul că morfina este insolubilă în eter în mediu de clorură de amoniu sau slab amoniacal.

Există totuşi în acest caz unele pierderi în morfină pe care farmacopeele le corectează cu un factor stabilit experimental. Acest factor însă nu este universal valabil deoarece este influenţat de calitatea iniţială a opiului, respectiv de bogăţia acestuia în amidon (681) cînd cristalizarea morfinei este inhibată. P. Annett şi L. Singh (688) au arătat că dacă la îndepărtarea codeinei şi narcotinei se foloseşte benzolul, rezultatele sînt mărite. O atenţie deosebită trebuie dată purificării soluţiei astfel ca aceasta să nu conţină urme de calciu, deoarece în cursul cristalizării în contact cu aerul se formează carbonat de calciu care la titrare falsifică mult rezultatele (1 mg carbonat de calciu foloseşte tot atît acid ca şi 57 mg morfină). De aceea, E. Dott (689) recomandă dizolvarea cristalelor în metanol fierbinte, filtrarea şi cîntărirea sau titrarea reziduului la evaporare. Acest procedeu este adoptat de Franc.

Pentru a elimina aceste surse de eroare FR adoptă determinarea colorimetrică. Această metodă foloseşte reacţia de nitrozare a lui H. Wieland şi P. Kappelmeier (690) aplicată de F. A. Goin (691) la dozarea morfinei în opiu şi prelucrată de diferiţi alţi autori (692, 693, 694, 695). Nitroderivatul morfinei care se formează cînd morfina se tratează cu nitrit de sodiu în mediu amoniacal, este colorat în galben-portocaliu. Această coloraţie este comparată cu aceea obţinută cu o soluţie etalon de morfină.

Alte metode colorimetrice se bazează pe reacţia de complexare a morfinei cu sulfatul de nichel (696) sau cu biclorura de nichel (697) care oxidează morfina cu acid iodic, neutralizează cu bicarbonat de sodiu şi apoi complexează cu biclorură de nichel. Coloraţia verde obţinută este măsurată la F.S.=670 nm.

F. C. Klee şi E. R. Kirch (698) folosesc reacţia între morfină şi reactivul Folin-Ciocîlteu (natriu-volfram-molibdat) (coloraţie albastră). Această reacţie, fiind dată de gruparea OH fenolică, este pozitivă şi pentru acidul meconic care trebuie îndepărtat prin adsorbţie pe Florisil.

Scanned with OKEN Scanner

Intrebuinţări. Preparatele de opiu sînt recomandate frecvent în terapia simptomatică a colicelor gastrointestinale, hepatice, renale, vezicale. Hiperchinezia intestinală este inhibată fie prin acţiune miolitică, fie prin insensibilizarea mucoasei intestinale la stimulii care o provoacă. Sînt folosite pentru a determina o stare de repaus a tubului gastroenteric în cazurile în care există pericolul de hemoragie sau de perforaţie (apendicită, ulcer).

Se recomandă ca stiptice pentru a combate unele forme de diaree, deoarece acţionează asupra aparatului digestiv mai intens şi mai prelungit decît morfina, micşorînd peristaltismul, diminuînd secreţiile, înlăturînd durerile şi scăzînd tonusul sfincterelor. Uneori se asociază cu dezinfectanţi intestinali cărora le prelungeşte acţiunea, întîrziind eliminarea acestora din intestin. Sînt preferate morfinei datorită prezenţei papaverinei care acţionează prin diminuarea tonusului vaselor şi al întregii musculaturi netede, în cazul în care acesta este crescut patologic.

Sînt indicate în enterite acute, colici hepatice, nefretice, intestinale, colici saturnine.

Sînt contraindicate la sugari, copii în stări congestive ale centrilor nervoşi, în unele leziuni valvulare cardiace, în insuficienţe hepatice şi renale, în edem pulmonar, în dispnee de origine toxică, infecţioasă sau mecanică, în nefropatii, în stază a intestinului gros, în diabetul cu acetonurie la copii. Se va administra cu atenţie la bătrîni şi femei.

Doze: tinctura de opiu cu 1% morfină se administrează în picături şi poţiuni (1 g=LVI picături). La adulţi doza maximă pentru odată este de 1,5 g; pentru 24 de ore: 5 g. La copii între 1 şi 10 ani: 0,01—0,02 g pe an de vîrstă.

Intră în compoziţia siropului de opiu în concentraţie de 5% care se administrează în doze de 2,5—10 g pe doză, 30 g doză maximă pentru odată şi 100 g pentru 24 de ore.

Tinctura de opiu diluată (cu 0,05% morfină) se administrează în doze de 2,5—10 g o dată, maximum 30 g pentru o dată; 100 g pentru 24 de ore.

Tinctura de opiu compusă (cu 1% morfină) se administrează în acelaşi scop şi aceleaşi doze ca şi tinctura de opiu.

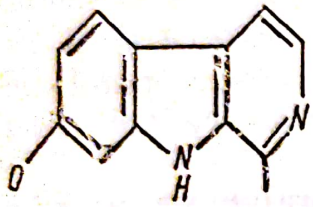
Tinctura antiholerina (cu 0,17% morfină) este folosită pentru acţiunea constipantă a tincturii de opiu şi acţiunea spasmolitică a uleiului de mentă, uşor analgezică. Se administrează sub formă de picături (1 g=LVI picături) în doze de 0,1—0,3 g. Doza maximă este de 0,2 g pentru o dată şi 0,6 g pentru 24 de ore.

Extractul uscat de opiu (cu 20% morfină) se administrează în pilule, poţiuni, siropuri, supozitoare. La adulţi doza maximă pentru o dată 0,075 g, pentru 24 de ore: 0,250 g. La copii între 1 şi 10 ani cîte 0,001 g pe an de vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

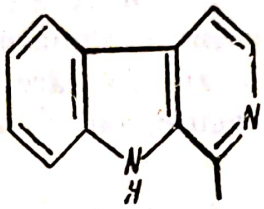
Preparate obținute din pasiflora *(Tinctura Passiflorae)*

Din pasiflora se prepară tinctura și extractul fluid. Se folosesc părțile aeriene înflorite ale plantei *Passiflora incarnata L.* fam. *Passifloraceae* (sin: *Granadilla incarnata* Moench). Iarba de pasiflora conține alcaloizi indolici derivați ai β-carbolinei: harman ($C_{12}H_{10}N_2$) (CCXXIX) și harmina ($C_{13}H_{12}ON_2$) (CCXXVIII). În afară de acești alcaloizi aflați în cantități de aproximativ 0,10% mai conține: o bază fenolică: harmol (CCXXX), două baze cu compoziție nedefinită: Baza A și Baza B, patru flavonoizi cu acțiune sedativă, mici cantități de glicozide cianogenetice și două substanțe amare: pasiflorina și maracugina.



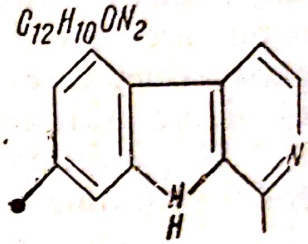
CCXXVIII

Harmina



CCXXIX

Harmanul



CCXXX

Harmolul

Tinctura de pasiflora *(Tinctura Passiflorae)*

Este oficializată în Franc care o prepară prin percolare cu alcool 60° a produsului vegetal luat în concentrație de 20%.

Este un lichid brun-roșiatic care la evaporare lasă un reziduu de 2,5—4%.

Extractul fluid de pasiflora *(Extractum Passiflorae fluidum)*

Este oficializat în FR VII și Franc care îl prepară prin percolare cu alcool 60°. Se prezintă ca un lichid verde-închis cu gust amar, care la diluare cu 10 volume apă se tulbură intens, iar la evaporare lasă un reziduu de 10—14% (Franc).

Datorită faptului că asupra compoziției și a principiului activ lipsesc cunoștințe precise, farmacopeele citate nu introduc nici reacții de identificare, nici metode de dozare.

Întrebuințări. Preparatele de pasiflora au o acțiune sedativă asupra sistemului nervos, o slabă acțiune hipotensivă și miolitică pe fibra musculară netedă. Sînt indicate ca sedativ nervos în tulburări de me-

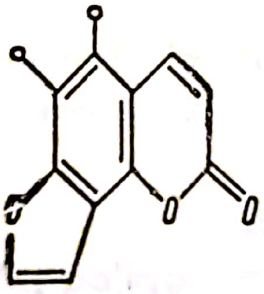
Scanned with OKEN Scanner

nopauză, tulburări neurovegetative, stări de neliniște, insomnie, producînd un somn fiziologic.

Doze: tinctura se administrează în poțiuni asociată cu tincturile de crateg și valeriană, în doze de 3—10 g pe zi. Nu se prescrie la copii.

Preparate obținute din pimpinela *(Rhizoma Pimpinellae)*

Din pimpinela se prepară tinctura. Se folosesc rizomul și rădăcinile plantei *Pimpinella saxifraga L.* Rădăcinile de pimpinela conțin 0,5% pimpinelină (CCXXXI), un derivat de naftalin cu caracter lactonic și aproximativ 0,03% ulei volatil și 1% saponin.



CCXXXI
Pimpinelina

Tinctura de pimpinela *(Tinctura Pimpinellae)*

Este oficializată în Ceh II și Helv V care o prepară prin percolarea cu alcool diluat a produsului vegetal luat în proporție de 20%.

Se prezintă ca un lichid galben-portocaliu pînă la galben-brun, cu miros caracteristic și gust dulceag apoi puternic iritant. D = 0,900—0,910 (Ceh).

1 ml tinctură trebuie să dea cu 4 picături apă un amestec limpede care devine lăptos la adăugarea unui ml apă. La evaporare lasă un reziduu de 3,5% (Ceh) pînă la 6% (Helv).

Întrebuințări. Tinctura de pimpinela se folosește intern ca stomahic, expectorant, extern: în ape de gură.

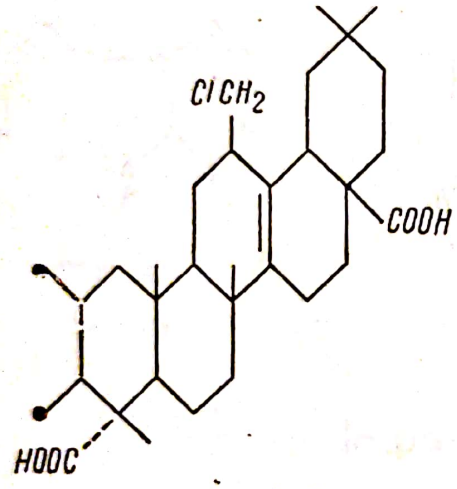
Preparate obținute din poligala *(Radix Senegae)*

Din poligala se prepară tinctura și infuzia. Se folosesc rizomul și rădăcinile de la planta *Polygala Senega* L. fam. *Polygalaceae* (sin *Po-*

lygala grandiflora Walt, *P. rosea* Mich, *P. Tenuifolia* Pursh, *P. latifolia* Toney şi Gray).

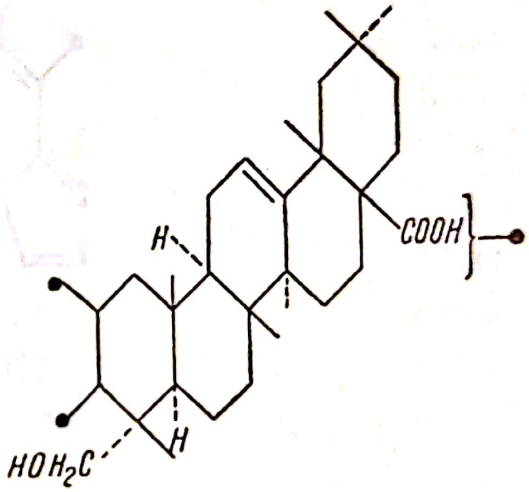
Rădăcina de poligala conţine 2% saponine: senegina, senegona, care prin hidroliză dau două sapogenine din care una senegenina (CCXXXII) are o structură triterpenică tetraciclică.

Mai conţine α-spinasterina, poligalatolul ($C_6H_{12}O_5$) şi aproximativ 0,30% ulei volatil care conţine salicilat de metil şi valerianat de metil, precum şi acizii: acetic, valerianic, malic, salicilic, poligalacic (CCXXXIII); 4% ulei gras, 1% rezine, pectine, o enzimă care determină scindarea saponinei în cursul depozitării produsului vegetal şi patru esteri oxicinamici derivaţi ai acizilor p-cumaric, ferulic, sinapic şi 3, 4, 5-trimetoxicinamic.



CCXXXII

Senegenină



CCXXXIII

Acidul poligalacic

Tinctura de poligala *(Tinctura Polygalae amarae)*

Este oficializată în Ned care o prepară prin macerarea cu alcool diluat a produsului vegetal luat în proporţie de 20%.

Se prezintă ca un lichid limpede brun-verde. D = 0,905—0,917. La evaporare lasă un reziduu de 5%.

Infuzia de poligala *(Infusum Polygalae)*

La prepararea soluţiei extractive apoase de poligala Ital recomandă să se prepare infuzia, raportul drog-solvent fiind de 2%. Pol prevede ca din poligala să se prepare numai decoct.

Scanned with OKEN Scanner

Conform FR şi Pol la prepararea soluţiei extractive din poligala se adaugă pentru fiecare gram de produs vegetal cîte 0,1 g bicarbonat de sodiu.

Întrebuinţări. Preparatele din poligala, datorită conţinutului lor în saponine, irită mucoasele cu care sînt în contact, producînd greaţă şi vomismente, ca urmare a excitării reflexe a centrului vomei prin iritarea terminaţiilor emetico-senzitive ale mucoasei gastrice.

Administrate în doze terapeutice, preparatele de poligala nu provoacă vomismente, ci o slabă senzaţie de greaţă care determină mărirea şi fluidificarea secreţiei bronşice.

Se recomandă ca expectorant în astm şi diferite forme de bronşită. Sînt contraindicate în hemoptizii şi în unele afecţiuni inflamatoare gastrointestinale (gastrite, ulcer gastric sau duodenal, enterite, colite).

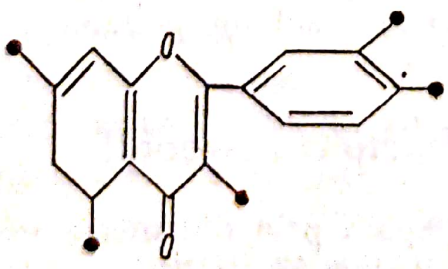
Doze: tinctura se administrează în doze de 2,5—5,0 g de mai multe ori pe zi. Infuzia sau decoctul 2% se administrează în doze de 30—100 ml.

Piperul lătăi

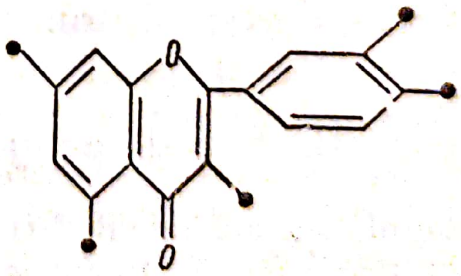
Preparate obţinute din poligonum *(Herba Polygoni)*

Din poligonum se prepară tinctura şi extractul fluid. Se folosesc porţiunile aeriene ale plantei *Polygonum hydropiper* L. fam. *Polygonaceae — Polygoneae* (sin: *Polygonum acre* Lamk). Iarba de poligonum conţine glicozide flavonolice 2—3%; hiperina (3-D-galactozquercetina) existentă şi în iarba de hiperic; quercitrina (3-ramnozidquercetina); rutina (3-rutinozidquercetina) (CLXX); quercetina (agliconul flavonolic al glicozidelor de mai sus) (CCXXXIV).

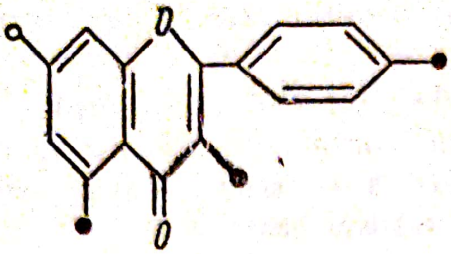
Mai conţine: ramnetina (CCXXXV), ramnocitrina (CCXXXVI), quercetin-3metil eterul (CCXXXVII), camferolul, persicarina (CCXXXVIII), 4′, 5,7-trioxi-3′ metoxiflavonol-izoramnetina, ramnazina (CCXXXIX) şi esterul acesteia cu bisulfatul de potasiu.



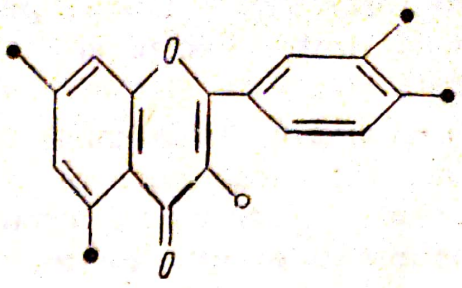
CCXXXIV
Quercetina



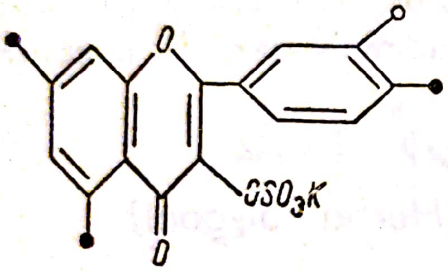
CCXXXV
Ramnetina



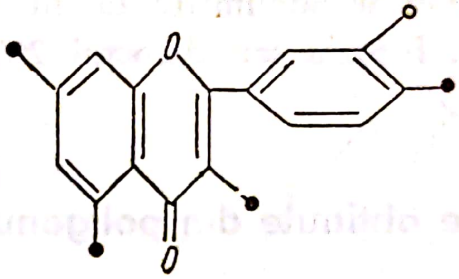
CCXXXVI
Ramnocitrina



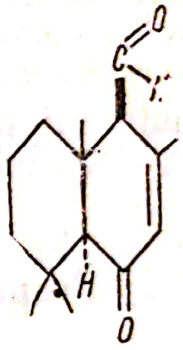
CCXXXVII
Quercetin-3-metil eterul



CCXXXVIII
Persicarina



CCXXXIX
Ramnazina



CCXL
Tadeonalul

Mai conţine un glicozid analog verbenalinei; acizi poligonic, formic, acetic, valerianic, malic, tanic; o fracţiune cu gust înţepător care conţine în amestec: poligonă, tadeonal (o aldehidă terpenoidă) (CCXL), poligodial (o dialdehidă sesquiterpenică) şi încă vreo 18 componente evidenţiate cromatografic.

Activitatea terapeutică este mult micşorată la produsul vegetal uscat, de aceea Strumpf (699) propune stabilizarea produsului vegetal. Steinberg (700) consideră că acţiunea de coagulare a sîngelui se datoreşte prezenţei fracţiunii iritante şi îndeosebi acidului poligonic.

Tinctura de poligonum *(Tinctura Polygoni)*

Este oficializată în FR VII care o prepară prin diluarea extractului fluid cu alcool 70° în proporţie de 20%. După 48 de ore de menţinere la 8—10° se filtrează.

Este un lichid limpede, brun-verzui, cu miros particular şi gust amar care la amestecare cu un volum egal de apă se tulbură.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de poligonum
(Extractum Polygoni hydropiperis fluidum)

Este oficializat în FR VII, Pol şi Sov, care îl prepară cu alcool 70° (FR VII, Sov) sau cu amestec de alcool : apă (31 : 69 g/g) prin percolare.

Se prezintă ca un lichid limpede, brun-verzui, cu miros aromatic, gust astringent apoi amar. D=0,790. La evaporare lasă un reziduu de 15—18% (Pol); acest reziduu mare este datorat concentraţiei alcoolice reduse a produsului preparat după Pol (30%).

Pentru identificare Sov propune următorul procedeu: 10 ml extract se amestecă cu 10 ml apă şi se distilă la 5 ml. Se adaugă 2 g clorură de sodiu şi se agită cu 25 ml eter. Se distilă eterul şi la reziduu se adaugă 1 ml soluţie de vanilină în acid clorhidric; apare o coloraţie roz.

Pentru determinarea cantitativă se recomandă dozarea taninurilor, astfel: 5 ml extract se dizolvă în 25 ml alcool 70° şi se completează cu apă la 50 ml. 10 ml din această soluţie se diluează la 50 ml cu apă distilată, se adaugă 10 ml soluţie indigo carmin 1‰ în apă acidulată cu 6 ml acid sulfuric concentrat şi se titrează cu soluţie 0,1 *N* de permanganat de potasiu pînă ce soluţia albastră virează la galben prin albastru-verde. În paralel se efectuează o probă în alb. 1 ml soluţie permanganat de potasiu 0,1 *N* corespunde la 0,004157 g substanţe tanante. Extractul fluid de poligonum conţine 0,8% tanin. Conţinut în alcool 64% (Sov).

Unii autori considerînd că activitatea produselor obţinute din iarba de poligonum se datoreşte prezenţei flavonelor, propun dozarea acestora în special a rutinei şi quercetinei.

Procedeele propuse se bazează fie pe reducerea cu pulbere de magneziu în mediu de acid clorhidric a flavonolilor la antocianidine care se determină colorimetric (701), fie pe formarea de complecşi coloraţi cu unele metale (exemplu: zirconiu) care se determină colorimetric (702).

În ambele cazuri este necesar ca produsul să fie lipsit de clorofilă, cantitatea luată în lucru să nu conţină mai mult de 25 mg% flavonoli şi să se facă determinările în paralel cu un etalon de rutină.

Întrebuinţări. Preparatele de poligonum au o acţiune hemostatică fiind indicate în hematemeze, hemoptizii, în meno- şi metroragii, în hemoragii hemoroidale şi cele consecutive chiuretajului uterului.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate obținute din primula (*Radix Primulae*)

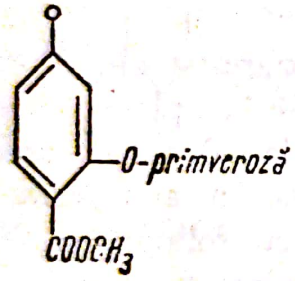
Din primula se prepară tinctura, extractul fluid și extractul uscat. Se folosesc rădăcina și rizomul plantelor *Primula officinalis* Jacq și *Primula elatior* (L), Schreb, fam. *Primulaceae*.

Rădăcina de primula conține o saponină: primulina și două glicozide: primverozidul (CCXLI) și primulaverozidul (CCXLII), care prin hidroliză dau ca aglicon metoxisalicilat de metil, partea glucidică fiind constituită din primveroză (CCXLIII) și cîte o moleculă de glucoză, galactoză și acid uronic (probabil galacturonic).

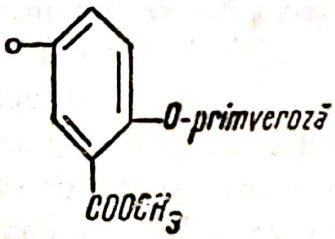
Primverozidul este 2-hidroxi, 4-metoximetilbenzoat 2-primverozid.

Primulaverozidul este un izomer al primverozidului la care gruparea — OCH_3 se află în poziția 5.

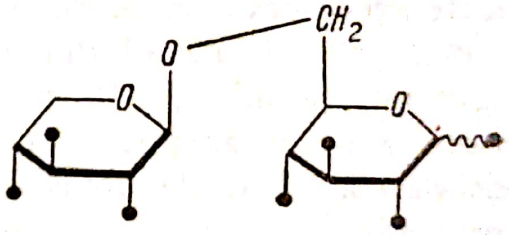
Primulina dă prin hidroliză acidă=primulagenina A Δ 12, 13-2, 16, 28-trioxioleanen) (CCXLV).



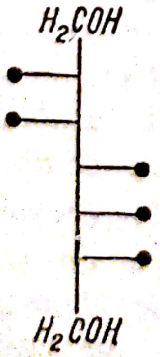
CCXLI
Primverozidul



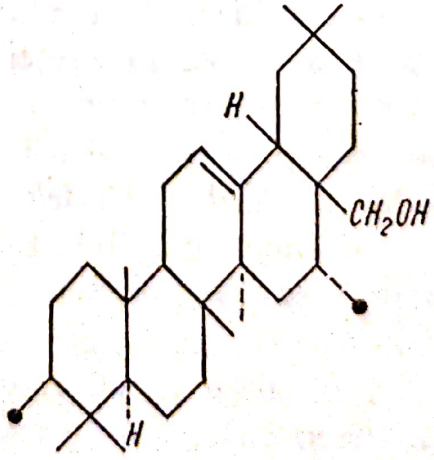
CCXLII
Primulaverozidul



CCXLIII
Primveroza



CCXLIV
Primulit



CCXLV
Primulagenina A.

Tinctura de primula *(Tinctura Primulae)*

Este oficializată în FR VII şi ÖAB, care o prepară prin macerarea cu alcool 70° a produsului vegetal luat în proporţie de 10% (FR VII) sau 20% (ÖAB).

Se prezintă ca un lichid brun, cu miros caracteristic şi cu gust amar, miscibil cu alcoolul sau cu alcoolul diluat. Cu 5 volume de apă formează o spumă adundentă şi persistentă.

ÖAB prevede determinarea indicelui hemolitic care este cuprins între 490—600.

Extractul fluid de primula *(Extractum Primulae fluidum)*

Este oficializat în FR VII, Ceh II, Helv V, ÖAB. FR prepară extractul fluid din rădăcină, separînd un prim percolat de 80 p. cu alcool 50°, restul percolatelor se concentrează la 40 p., se adaugă 15 p. glicerol şi se continuă concentrarea pînă la 20 p. Se amestecă cu primul percolat şi după repaus de cîteva zile la rece se filtrează.

Tot din rădăcină prepară extractul fluid şi Ceh II care foloseşte alcool 70°, dar nu mai adaugă glicerol.

Helv V şi ÖAB dizolvă extractul uscat în proporţie de 26,7% (Helv V) sau 30% (ÖAB) în amestec de alcool : glicerol (30 : 20) completînd la 100 g cu apă.

Extractul fluid de primula este un lichid limpede, brun-închis, cu miros caracteristic şi gust iute iritant. Pentru identificare Ceh II prevede agitarea soluţiei apoase 1% timp de 5 minute, trebuie să se formeze o spumă persistentă cel puţin o oră.

Helv V atrage atenţia asupra faptului că amestecurile care conţin alcool în concentraţie sub 45% pot gelifica.

În ceea ce priveşte determinarea cantitativă a saponinelor, Helv V prevede ca extractul fluid să aibă un conţinut în saponine corespunzător unei activităţi medii hemolitice de 8 unităţi pe gram. ÖAB exprimă activitatea hemolitică în indice hemolitic 2 700—3 300.

Extractul uscat de primula *(Extractum Primulae siccum)*

Este oficializat de Helv V şi ÖAB care îl prepară în acelaşi fel: 100 g rădăcină de primula se percolează cu amestec de apă : alcool (50 : 50) pînă ce se obţin 500 g percolat. Lichidul de presare şi fiecare

Scanned with OKEN Scanner

percolat pe rînd se evaporă sub presiune redusă, la sicitate. Reziduul se dizolvă într-o cantitate de 6 ori mai mare de amestec alcool : apă (60 : 40) şi se neutralizează la turnesol cu amoniac. După 48 de ore la rece se filtrează, se adaugă cîteva picături emulsie antispumă de siliconă şi se aduce la sicitate sub presiune redusă.

Helv V determină activitatea hemolitică pe 0,025 g extract şi apoi îl diluează cu zahăr astfel, încît să se obţină în final un extract uscat cu 30 de unităţi hemolitice pe gram.

OAB prevede ca indicele hemolitic să fie cuprins între 9 000—11 000.

Extractul uscat de primula este o pulbere brun-deschisă, cu miros caracteristic şi cu gust iute şi amar. Se dizolvă limpede în alcool diluat. Helv V precizează că 1 g se dizolvă în 4 g alcool 30—50%, iar soluţia apoasă 1 : 4 poate fi opalescentă. Soluţiile care conţin alcool în concentraţie 45% pot gelifica. La uscare pierde cel mult 5% umiditate. Cenuşa: maximum 3%.

Din acest extract Helv V, prevede prepararea unui extract diluat care corespunde unei activităţi hemolitice medii de 10 unităţi pe gram.

F. Neuwald şi L. Klingmüller (126) au separat saponina brută din primula folosind metanolul şi din acesta fracţiunea solubilă în apă. Reziduul metanolic tratat pe rînd cu vanilină în acid clorhidric şi cu sulfat de vanadiu în izopropanol au permis determinarea cantitativă colorimetrică la FS=530 nm a saponinei pure în saponina brută.

Infuzia de primula *(Infusum Primulae)*

Infuzia de primula (uneori decoctul) se prepară după prevederile FR cu adaos de bicarbonat de sodiu care favorizează extracţia saponinelor. Date privind randamentele de extracţie sînt prezentate în tabelele 4, 5, 6, 20, 23, 24.

Produsul obţinut are un gust iritant datorit, după unii autori, rezinei pe care o conţine produsul vegetal şi care nu este identică cu saponina (703). Alţi autori au arătat că gustul iritant este datorit chiar saponinei (704).

Această substanţă iritantă este solubilă în apă indiferent de mediu. Incercări de a o separa prin fierberea produsului vegetal în prima fază cu apă slab acidulată cu acid clorhidric şi apoi după neutralizarea soluţiei extractive cu amoniac şi filtrare, nu au dus la rezultate satisfăcătoare, deoarece au loc pierderi de pînă la 23% saponine (705).

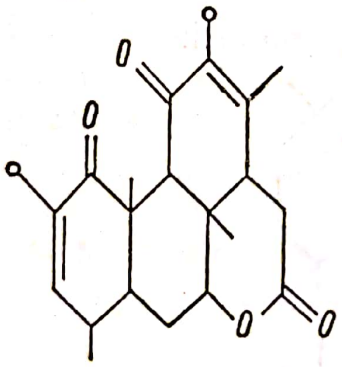
Intrebuinţări. Preparatele de primula, datorită saponozidelor ce le conţin au acţiune expectorantă, emetică şi secretolitică. Se recomandă intern în bronşite, uneori emetic; extern: ca topic în tratamentul contuziilor.

Scanned with OKEN Scanner

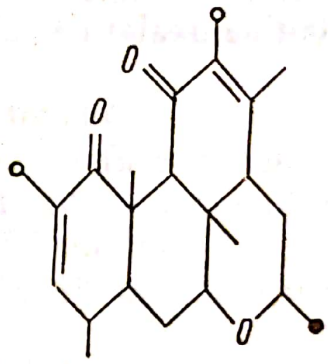
Doze: tinctura: 0,5—1 g doza uzuală.
Extractul fluid cu I.H.=3 000:0,3—0,6 g doza uzuală.
Extractul uscat cu I.H.=10 000:0,1—0,3 g doza uzuală.
Infuzia se prepară în concentraţie de 1—3% pentru adulţi, respectiv 0,5—1% pentru copii: se administrează de 2—3 ori pe zi cîte 30 g.

Preparate obţinute din quasia *(Lignum Quassiae)*

Din lemnul de quasia se prepară tinctura. Se foloseşte lemnul plantei *Quassia amara* L. fam. *Simarubaceae, Simarubeae* şi al plantei *Picrasma excelsa* Lindley — fam. *Simarubaceae, Simaruboideae, Picromeae.* Lemnul de quasia conţine mici cantităţi de substanţe amare: quassina (CCXLVI) şi neoquassina (CCXLVII). În 24 kg lemn s-au găsit 12 g quassină şi 20 g neoquassină.



CCXLVI
Quassina



CCXLVII
Neoquassina

Tinctura de quasia *(Tinctura Quassiae)*

Este oficializată în Franc şi Ned care o prepară din produsul vegetal luat în proporţie de 20% prin percolare cu alcool 60° (Franc) sau macerare cu alcool 70° (Ned).
Tinctura de quasia este un lichid galben, cu gust amar, care nu precipită la adăugarea unui volum egal de apă. D=0,844—0,894 (Ned). La evaporare lasă 0,4—0,7% (Franc) pînă la 6% (Ned) reziduu uscat.
Întrebuinţări. Tinctura de quasia este un tonic amar şi eupeptic care stimulează apetitul, măreşte secreţia gastrică, intestinală, hepatică şi renală. Acţionează asupra fibrelor musculare netede ale intestinului, ale colicistului şi uterului, mărindu-le contractilitatea.

Scanned with OKEN Scanner

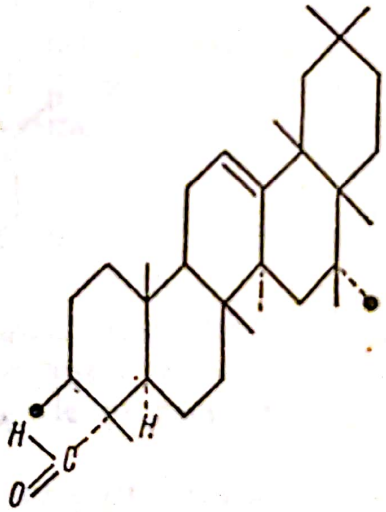
În doze mari provoacă voma prin iritarea mucoasei gastrice. Este indicată în dispepsie, în constipație, atonie digestivă, congestii hepatice, în oxiuroză sub formă de clismă. În diluție apoasă (25%), aplicată pe piele, prezervă omul și animalele de împunsăturile insectelor și ca paraziticid.

Doze: Intern 1—2 g pe doză.

Preparate obținute din quilaia (*Cortex Quillajae*)

Din quilaia se prepară tinctura și extractul fluid. Se folosește partea internă a cojii plantei *Quillaja saponaria* Molina fam. Rosaceae, *Quillajeae* (sin *Q. smegmadermos D.C.*). Coaja de quilaia conține 9—10% și chiar mai mult (pînă la 25%) saponine: quilaiasapotoxina și quilaiasaponina. Prin hidroliză, quilaiasaponina se scindează într-un aglicon din grupul β-amirinei denumit acid quillajaic (CCXLVIII), galactoză și acid galacturonic.

Mai conține oxalat de calciu, zaharoză, taninuri.



CCXLVIII
Acidul quillajaic

Tinctura de quilaia (*Tinctura Quillajae*)

Este oficializată în FR VI, Helv, Jug II, care o prepară prin macerarea (FR VI, Jug II) sau percolarea (Helv) produsului vegetal luat în concentrație de 20%, cu alcool 90° (Helv), 70° (Jug II) sau 60° (FR).

Concentrația optimă pentru extracția saponinelor este cuprinsă între 60° și 70° (706), în timp ce O. Kasmarek și I. Kofler (707) pre-

Scanned with OKEN Scanner

feră alcoolul 42°, deoarece produsul obţinut se pretează mai bine la prepararea produsului Liquor Carbonis detergens (nu mai depune sedimente prin conservare).

În ce priveşte influenţa concentraţiei alcoolice asupra randamentelor de extracţie, vezi tabelul II.

Este un lichid brun-roşiatic, cu gust iritant. Se amestecă cu apa în orice proporţii, dînd soluţii clare. D=0,900—0,920 (Jug II). La evaporare lasă 2% reziduu uscat (Helv). Jug II prevede 4%. Spumifică cu apa; 0,5 g tinctură de quilaia diluată la 100 ml cu apă şi agitată puternic, formează o spumă care persistă şi după o oră sub forma unui inel la suprafaţa soluţiei.

Extractul fluid de quilaia (*Extractum Quillajae fluidum*)

Este oficializat în Nord, care îl prepară prin percolare cu alcool 70°. Muhlemann şi E. Scheidegger (706) arată că se obţin randamente sporite dacă se foloseşte alcool 50° şi 60°.

Este un lichid roşu-brun, cu miros caracteristic.

Determinarea capacităţii de spumificare se face astfel: 0,50 g extract fluid se diluează cu 10 ml alcool. 1 ml se evaporă pe baie în capsulă de porţelan. Reziduul se dizolvă în 50 ml apă.

5 ml din această soluţie se diluează la 50 ml cu soluţie tampon pH=5.

5 ml din această diluţie se supun probei de spumificare. Stratul de spumă trebuie să fie de cel puţin 0,4 ml.

Pentru prepararea soluţiei tampon se foloseşte amestecul de 56 ml soluţie de biftalat de potasiu 10,211 g% şi 44 ml tampon fosfat (2,89 g fosfat monopotasic şi 5,12 g fosfat bisodic în 1 000 ml apă). Tamponul pH=5 conţine deci în 1 000 ml apă: 5,718 g biftalat de potasiu, 1,272 g fosfat monopotasic şi 2,353 g fosfat bisodic cu $2H_2O$.

Extractul fluid se păstrează 1 an după care se reanalizează, deoarece apar pierderi de 15—20% în saponine.

Intrebuinţări. Preparatele de quilaia îşi datoresc proprietăţile lor terapeutice conţinutului lor în saponine; avînd o acţiune expectorantă similară poligalei, dar avînd o toxicitate mai mare, sînt mai rar folosite. În doze mari poate provoca diaree, dureri violente în epigastru, gastroenterite hemoragice.

Doze: tinctura de quilaia se administrează în doze de 0,50—1 g pe doză, cel mult 3 g pe zi, ca expectorant.

Extractul fluid: 0,03—0,2 ml.

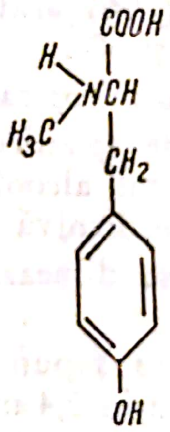
Scanned with OKEN Scanner

Preparatele de quillaia sînt folosite în farmacie ca emulgatori tensioactivi la prelucrarea dispersiilor de gudron de cărbune (*Liquor carbonis detergens*) şi a emulsiilor de uleiuri volatile şi de cloroform.

Preparate obţinute din ratania (*Radix Ratanhiae*)

Din ratania se prepară tinctura şi extractul uscat. Se foloseşte rădăcina arborelui *Krameria trianda* Ruiz şi Pavoe, fam. *Leguminoase, Cesalpinioideae, Kramerieae*. Rădăcina de ratania conţine 8—22% tanin catehic krameriatanin, acid ratanotanic; FR prevede minimum 10%. În prezenţa hidroxidului de potasiu se transformă în acid protocatehic şi floroglucină. În prezenţa acizilor diluaţi se dedublează în glucoză şi în flobafen denumit roşu de ratania.

Produsul vegetal mai conţine n-metiltirozină (ratanină) (CCXLIX), lignină, amidon, zaharuri, ceară, gume.



CCXLIX

Ratanina = N-metiltirozina

Tinctura de rotania (*Tinctura Ratanhiae*)

Este oficializată în FR, Hung, Ceh II, ÖAB, DAB/F, Helv, Ned, care o prepară din produsul vegetal luat în proporţie de 20% prin macerare (FR, Ceh II, Hung, Ned), dublă macerare (ÖAB) sau percolare (Helv, DAB/F) cu alcool 70°.

După dozarea taninurilor FR aduce la titrul de 2% cu alcool diluat.

Utilizarea alcoolului 70° este dictată de realizarea unui preparat cu o miscibilitate mărită (741).

Scanned with OKEN Scanner

Studii asupra preparării soluţiilor extractive din ratania au mai făcut: M. Dittmar (742), J. Büchi şi P. Gantner (98), H. Deane şi W. Mitschell (743).

Tinctura de ratania este un lichid limpede, roşu-brun, cu miros caracteristic şi gust astringent. La evaporare lasă un reziduu de 4% (FR, Hung), 4,2% (Ceh II) 5% (Ned, ÖAB, Helv) sau 6% (DAB/F). D=0,905—0,915 (Ceh II). Cu apa dă amestec tulbure; cu alcoolul, alcoolul diluat şi glicerolul dă amestecuri limpezi.

Pentru identificare FR prevede reacţia cu clorură ferică: 0,5 ml tinctură se diluează cu 10 ml apă şi se tratează cu 3 picături de soluţie de clorură ferică; apare o coloraţie verde care trece în brun-deschis.

— 5 ml tinctură se tratează cu soluţie alcoolică de acetat de plumb, adăugată cu picătura pînă ce nu mai precipită; atît soluţia, cît şi precipitatul sînt colorate în roşu (ÖAB).

0,10 ml tinctură se diluează cu 5 ml apă şi se tratează cu 0,50 ml soluţie de sulfat de cupru; la încălzire apare un precipitat brun (DAB/F).

Hung prevede şi proba cu cloroform:

— 1 ml cloroform se amestecă limpede cu 3,6—3,8 ml tinctură de ratania.

Pentru dozare FR prevede metoda generală de precipitare sub forma de tanat de cupru, calcinarea precipitatului şi calcularea procentului de tanin din diferenţa dintre tanatul de cupru şi oxidul de cupru.

ÖAB şi DAB/F determină limita pentru taninuri, diluînd tinctura 1 : 10 cu apă; 3 ml din filtrat (sau 4 ml-DAB/F) se tratează cu 3 ml soluţie de acetat de sodiu şi 1 ml soluţie de acetat de plumb şi se încălzeşte pe baie 3 minute şi după 30 minute se separă 2 ml filtrat care la tratare cu 0,10 ml soluţie acetat de plumb trebuie să prezinte o uşoară tulbureală după 3 minute de încălzire.

Extractul uscat de ratania *(Extractum Ratanhiae siccum)*

Este oficializat în FR, Ceh II, Helv, Ned, care îl prepară prin macerare repetată (FR, Ceh II) sau percolare (Helv, Ned), cu apă cloroformată. FR macerează în două rînduri cîte 12 ore, 100 g produs vegetal cu 500 şi apoi cu 300 g soluţie de cloroform 5‰.

Soluţiile reunite se aduc la fierbere, se filtrează la cald şi se concentrează la 50° pînă la consistenţa siropoasă, apoi se usucă pe plăci în etuvă.

Extractul uscat de ratania se prezintă sub formă de lamele sau pulbere brună-roşiatică, cu gust astringent. Soluţia în apă 1 : 50 nu trebuie să se coloreze cu iod în albastru (amidon).

Scanned with OKEN Scanner

— 1 g extract trebuie să dea cu 10 ml apă o soluţie roşie-brună-închis, tulbure la rece şi limpede la cald, sau la adaos de 2 ml alcool.

Pierdere prin uscare 5% (FR), 3% (Helv).

Pentru identificare se folosesc aceleaşi reacţii care au fost descrise la tinctura de ratania.

Pentru a se stabili dacă la preparare nu s-au folosit alte sorturi de Krameria, Ned prevede ca soluţia alcoolică de acetat de plumb 1 : 10, încălzită la fierbere cu 0,1 g extract, să rămînă roşie.

Dozarea taninurilor se face prin metoda generală de precipitare ca tanat de cupru (FR) sau prin metoda cu pulbere de piele (Ned).

FR prevede ca extractul uscat de ratania să conţină 40% taninuri (Ned prevede 34%). Helv prevede că la 1 p. extract uscat corespunde 8—10 p. produs vegetal.

Întrebuinţări. Datorită prezenţei taninurilor, preparatele de ratania au o acţiune astringentă asupra mucoaselor cărora le diminuează secreţia şi o acţiune hemostatică.

Sînt folosite ca astringent intern, în tratamentul diareelor cronice. Extern sînt folosite în ape de gură ca colutoriu în afecţiunile inflamatoare ale cavităţii bucale, în irigaţii vaginale în unele forme de vaginită, în supozitoare antihemoroidale, în unguente contra regadelor sînilor şi a fisurilor anale, în ulcere varicoase.

Doze: tinctura: intern: 2—3 g pe zi în poţiuni, extern: soluţii 5% pentru clătit gura.

Extractul uscat: 0,10—1 g pe zi, de 3—4 ori pe zi; la copii 0,15 g pe an de vîrstă peste 1 an; extern: unguente cu 8 g%, supozitoare cu 0,2—0,5 g.

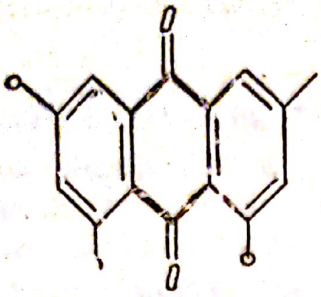
Preparate obţinute din revent *(Rhizoma Rhei)*

Din revent se prepară tinctura, extractul fluid şi extractul uscat.

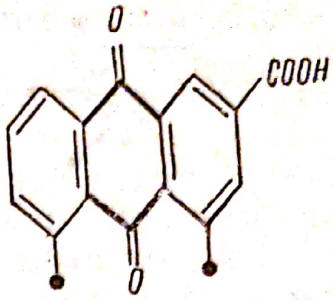
Se foloseşte rizomul plantei *Rheum officinale* Baill-fam. *Poligonaceae*. Rizomul de revent conţine diferiţi compuşi antracenici în forma glicozidică sau liberi, reduşi sau oxidaţi: emodina (reumemodina identică cu frangualemodina, acidul frangulinic) (LIII), izoemodina sau rabarberona (LV), fisciona (reocrisidina, eterul metilic al emodinei, parietina, acidul metilcrizofanic) (CCL), reocrisina (glicozidul fiscionei); $C_{22}H_{22}O_{10}$, reina (acidul cassinic) (CCLI), crizofanolul (acidul crisofanic, rumicina, archinina) (LIV), crizofaneina, glicozidul crizofanolului, alizarina.

Conţinutul în compuşi antracenici variază de la 2,5—4,5%, iar raportul între compuşii antrachinonici şi antranolici este de 2 : 1.

Scanned with OKEN Scanner



CCL
Fisciona



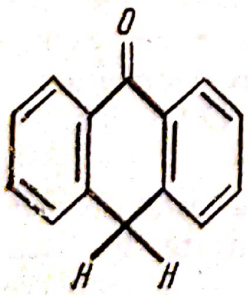
CCLI
Reina

H. Auterhoff (744) a găsit în rizomul de revent 3,47% derivaţi antracenici, 1,18% reină şi 1,26% derivaţi antranolici totali. Conţinutul în reină este invers proporţional cu cel al crizofanolului.

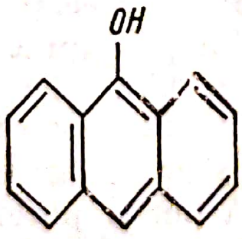
Nucleul de bază este probabil o antronă (CCLII) care prin procese de oxidare şi reducere care au loc în produsul vegetal, trece în antranol (CCLIII) de o parte şi în antrachinonă (CCLIV), pe de altă parte.

De la antranol derivă antranolglicozidle de tipul frangula-antranol glicozidului (CXVII) şi fiscionantranolii A şi B (CCLV), iar de la antrachinonă derivă crizofanolul (LIV) alizarina, emodina (LIII), izoemodina (LV), aloeemodina (XV), fisciona (CCL), reina (CCLI).

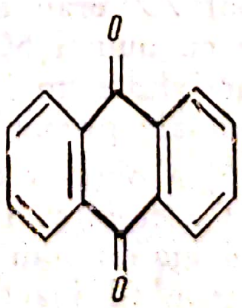
În afară de derivaţii antracenici, rizomul de revent mai conţine galotaninuri 15%: glucogalina (1 galoil-ß-glucoză) (CCLVI), tetrarina (CCLVII), rheolanoglicozidul, acid galic, d-1-catehină, o rezină cu acţiune drastică, sterine, pectine, mucilagii, zaharuri, oxalat de calciu, acid cinamic, ulei volatil, enzime: oxidază şi antraglicozidază. Trebuie obser-



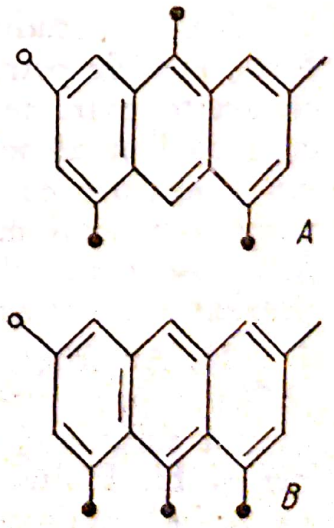
CCLII
Antrona



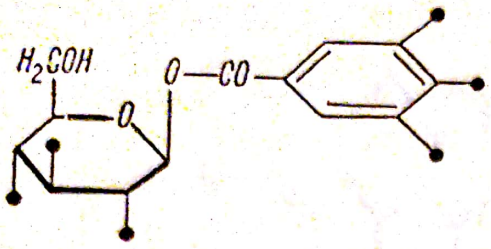
CCLIII
Antranolul



CCLIV
Antrachinona



CCLV
Fiscionantranolul A şi B



CCLVI

Glucogalina

$$C_{32}H_{32}O_{12} + 3H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_7H_6O_5 + C_9H_8O_2 + C_{10}H_{12}O_2$$

Tetrarină — *D-Glucoză* — *Acid galic* — *Acid cinamic* — *Reosmină*

CCLVII

Tetrarina

vat că reacţia de colorare a taninurilor cu clorură ferică este negativă chiar după hidroliză, datorită probabil prezenţei în soluţie a unor substanţe care interferează reacţia. Ele pot fi puse în evidenţă prin revelare cu o clorură ferică pe cromatograme.

La prepararea soluţiilor extractive din revent o importanţă deosebită o are alegerea solventului. Aceste soluţii extractive au două indicaţii majore: tonic-amar, stomahic şi purgativ, catartic. Aceste acţiuni sînt datorite coexistenţei în produsul vegetal a principiilor taninoase alături de glicozizii şi agliconii acestora cu acţiune purgativă.

Experimentări efectuate de H. Mühlemann şi I. Scherrer (745) privind activitatea produselor din revent obţinute prin extracţie cu diferiţi solvenţi, au arătat că extractul apos preparat prin epuizări succesive cu eter, cloroform, acetonă, metanol şi cu apă, este de două ori mai activ decît cel obţinut prin extracţie alcoolică, deşi conţinutul acestuia în principii activi era doar 20% din cel al extractului alcoolic, iar principiile active extrase de toţi solvenţii la un loc erau de numai 50% din cei extaşi cu acool. Extractul apos lipsit parţial de componenta drastică solubilă în eter nu produce crampe.

Reluînd studiul cu extracte obţinute cu solvenţi izolaţi: eter, cloroform, eter de petrol, acetonă, F. Gstirner şi H. Holtzem (746) au arătat că aceste extracte sînt lipsite de activitatea pe şoareci, cele preparate cu alcool şi alcool izopropilic, sînt slab active în timp ce cele apoase sau preparate cu alcool 70° erau active în aceeaşi măsură. De altă parte, extractul moale cu numai 50% din principiile active ale extractului uscat avea o activitate mai mare. Cea mai mare activitate a prezentat-o extractul moale preparat prin decocţie după DAB VI.

H. Auterhoff (546) a obţinut cel mai mare randament în antranoli (7,08%) prin extracţie acetonică. Deşi acţiunea purgativă este datorită acestor substanţe, fiziologic nu s-au obţinut rezultatele scontate, F. Gstirner şi H. Holtzem găsindu-l inactiv, iar J. Mühlemann şi I. Scherrer ca avînd acţiune constipantă datorită prezenţei substanţelor extrase în acetonă. De altă parte, H. Auterhoff a găsit în extractul apos 0,61% antranoli, iar în extractul preparat cu alcool 70°: 3,88% antranoli, iar

Scanned with OKEN Scanner

acţiunea fiziologică, aşa cum arăta F. Gstirner, este identică la ambele extracte.

Din cele expuse reiese că, deoarece între controlul chimic şi acţiunea preparatelor nu se poate face o legătură, evaluarea activităţii acestor produse trebuie efectuată numai biologic sau că exprimarea în procente de glicozizi antrachinonici, reduşi sau oxidaţi, este insuficientă.

Se pare că activitatea purgativă a preparatelor de revent se datoreşte fie prezenţei unor substanţe încă necunoscute, fie acţiunii sinergice a componentelor. O atenţie deosebită s-a dat controlului biologic (748, 749, 750).

Din acelaşi motiv, farmacopeele diferă foarte mult atît în ce priveşte metoda de preparare, cît şi concentraţia alcoolică a solventului.

În ceea ce priveşte glicozidele, activitatea lor purgativă este mai mare la glicozidele reduse: antranol şi antron-derivaţi, denumiţi de W. Schneider (751) antrahidroglicozide sau antrahidrogenine, decît la derivaţii antrachinonici, denumiţi de A. Tschirch (752) antraglicozide sau antragenine.

Forma glicozidică este mai puţin susceptibilă la transformări pînă ce ajunge în intestinul gros, unde sub acţiunea enzimelor este eliberat agliconul activ. W. Schmid (753) explică activitatea mai scăzută a derivaţilor antrachinonici prin faptul că aceştia pentru a deveni activi trebuie să sufere în intestin o reducere la derivaţi antronici şi antranolici, reducere care are loc parţial.

La prepararea soluţiilor extractive apoase sau cu o concentraţie alcoolică sub 40°, datorită conţinutului ridicat în amidon şi pectine, produsul vegetal se umflă şi filtrarea este anevoioasă. G. v. Tiefenau (754) a arătat că concentraţia alcoolică peste 45° este favorabilă extracţiei şi că pentru a obţine randamente superioare este preferabilă percolarea. Pierderile survin în cursul concentrării soluţiei extractive la prepararea extractelor.

Tinctura de revent *(Tinctura Rhei)*

Este oficializată în FR, Helv şi Ital. FR. o prepară prin macerare cu alcool 70° din 20% produs vegetal. Tot din produsul vegetal o prepară şi Ital, folosind alcool 60°. În ce priveşte influenţa concentraţiei alcoolice asupra randamentelor de extracţie, vezi tabelele 11 şi 14. Helv dizolvă 3,5 g extract uscat în amestecul de alcool : apă de scorţişoară : apă (25 : 20 : 41,5). FR o diluează la titrul de 0,3% oximetil-antrachinone.

Se prezintă ca un lichid brun-închis, cu miros de revent şi gust amar, care la evaporare lasă un reziduu de 5% (FR).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru identificare se foloseşte reacţia Bornträger: 1 ml tinctură se diluează cu 4 ml apă şi se agită cu 10 ml eter, stratul eteric se separă şi se agită cu 5 ml amoniac diluat; stratul amoniacal se colorează în roşu-vişiniu.

ÖAB extrage cu benzol în loc de eter.

Sov aplică reacţia Bornträger în două faze, identificînd emodina în soluţia alcalină-amoniacală şi crisofanolul în stratul eteric astfel: 2 ml tinctură se aduc la sicitate, se dizolvă într-un amestec de 2 ml soluţie hidroxid de sodiu şi 6 ml apă. Se încălzeşte la fierbere şi se filtrează, lichidul filtrat se aduce cu acid clorhidric la reacţie uşor acidă, se agită cu 10 ml eter timp de 1 minut şi se separă stratul eteric colorat în galben. Acesta se agită cu amoniac, culoarea soluţiei eterice trebuie să persiste (acid crizofanic).

Coloraţia este datorată grupărilor oxidrilice, fenolice ale derivaţilor oximetilantrachinonici care cu hidroxidul de amoniu dau fenolaţi roşii, solubili în apă. La acidulare aceştia trec în eter cu coloraţie galbenă. Reacţia este dată numai de antrachinonele libere nu însă şi de glicozide. Crisofanolul dă reacţia Bornträger numai cu hidroxidul de sodiu.

DAB/D prevede separarea cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G a soluţiei metanolice obţinută la cald. Ce developant se foloseşte amestecul de cloroform : metanol (40 : 10); placa uscată la 20° se revelează cu soluţie alcoolică 2 *N* de hidroxid de potasiu. Se obţin două spoturi al căror Rx faţă de spotul etalonului de raponticină (0,5% în metanol) sînt respectiv 1,4—2,0 şi 2,4—3,0.

Pentru dozare FR foloseşte metoda Auterhof care constă în hidroliza acidă (cu acid acetic) a glicozidelor oximetilantrachinonice, trecerea agliconilor în eter, extracţia acestora în soluţia de hidroxid de sodiu amoniacal, transformarea oximetilantrachinonelor reduse în derivaţii oxidaţi prin menţinere în baia în fierbere 2 ore şi determinarea colorimetrică la F.S.=530 nm faţă de un etalon de clorură de cobalt 1% (convenţional egală ca extincţie cu o soluţie cu 0,36 mg 1,8-dihidroxiantrachinonă).

6 g tinctură se aduc la 10 ml alcool 70°; 0,25 ml din această soluţie se fierbe 15 minute la reflux cu 7,5 ml acid acetic. Se adaugă 30 ml eter şi se fierbe 15 minute, se repetă extracţia cu 30 ml eter timp de 10 minute. Soluţiile eterice reunite se extrag, prin agitare timp de 3 minute, cu amestec de 15 ml hidroxid de sodiu 30% şi 25 ml hidroxid de sodiu amoniacal (5 g hidroxid de sodiu, 2 ml amoniac şi apă la 100 ml).

Dacă se foloseşte numai hidroxid de sodiu, se obţine un precipitat roşu insolubil care împiedică determinarea. Se repetă extracţia cu hidroxid de sodiu amoniacal pînă ce eterul rămîne incolor, iar soluţiile alcaline

Scanned with OKEN Scanner

reunite sînt aduse la 100 ml hidroxid de sodiu amoniacal. Se citeşte extincţia la lungimea de undă de 530 nm în cuvă de 0,5 cm.

După unele date (75) tinctura de revent se inactivează în 4 luni aproximativ 35%. Din acest motiv autorii propun ca tinctura de revent să se prepare din extract uscat şi să se verifice după 6 luni.

Tinctura de revent compusă *(Tinctura Rhei composita)*

Sin: Tinctura Rhei amara (Pol, Sov. IX,) Tinctura Rhei spirituosa (Pol), Elixir Rhei amarum (Pol). Tinctura Rhei composita (DAB/D, BP, Pol).

Este oficializată în DAB/D, BP şi în farmacopeele de mai sus sub denumirile arătate. Formula de preparare diferă de la o farmacopee la alta precum urmează:

TABELUL 30

	Sov IX	*Pol*	*DAB/D*	*BP*
Extractum Rhei	—	—	5	—
Rhizoma Rhei	8	10	—	10
Tinctura aurantiorum	—	—	64	—
Radix Gentianae	2	4	—	—
Rhizoma Argostis	1	—	—	—
Rhizoma Calami	—	1	—	—
Tinctura Calami	—	—	30	—
Semen Cardamoni	—	—	—	1,25
Fructus Coriandri	—	—	—	1,25
Glicerolum	—	—	—	10
Alcoholum 60° ad	—	—	—	100
Alcoholum 70° ad	100	100	—	—
Indice de amăreală	700	—	—	—
Reziduu la evaporare, %	3	3,5—5,5	—	—
Oximetilantrachinone, %	0,14	—	—	—
Densitate	—	0,910—0,925	0,915—0,935	0,958—0,977
Reziduu la calcinare, %	—	0,1—0,2	—	—
Alcool, %	65	62—66	56	48—53
Glicerol %	—	—	—	9—11

Tinctura de revent compusă este un lichid limpede, roşu-brun, cu miros slab aromatic şi gust amar.

Pentru identificare Sov prevede reacţia Bornträger pentru oximetilantrachinonele libere. DAB/D procedează la o separare cromatografică în strat subţire pe Kieselgel G a componentelor şi identificarea pe placă astfel:

— pentru extractul de revent se foloseşte ca developant cloroform: etanol (40 : 10) şi se continuă, aşa cum s-a arătat la tinctura de revent;

Scanned with OKEN Scanner

— pentru tinctura de calam se cromatografiază amestecul de 6 ml tinctură de revent compusă cu 10 ml apă.

Ca developant se foloseşte amestecul de benzen: acetat de etil (95 : 5). Placa uscată la 20° se revelează cu soluţia cloroformică de clorură de stibiu, apoi se menţine 5 minute la 120°. Se obţine un spot roşu-violet cu Rx, faţă de etalonul de 0,2% roşu de sudan C în cloroform, situat între 0,8—1,0;

— pentru tinctura de portocale se cromatografiază soluţia folosită pentru identificarea tincturii de calam, folosind ca developant ciclohexanonul. Placa uscată la 20° se revelează cu soluţie sulfurică de vanilină 2% şi se menţine 10 minute la 120°, apare un spot albăstrui (care în U.V. este cafeniu) cu Rf între 0,45—0,60, identic cu al etalonului de dipenten 0,5% în cloroform.

Pentru dozare Sov determină oximetilantrachinonele (0,14%) şi indicele de amăreală (1 : 700).

BP dozează glicerolul (9—11%).

Tinctura de revent vinoasă *(Tinctura Rhei vinosa)*

Sin. *Tinctura Rhei maltea.*

Este oficializată de Pol III şi Ceh II. Pol o prepară după următoarea formulă: *Rhizoma Rhei* 8 p., *Pericarpium Aurantii amari* 2 p., *Fructus Coriandri* 1 p., *Alcoholum* 10 p., *Vinum album* 100 p. Se macerează şi după separare se adaugă 1 p. zahăr în 7 p. tinctură.

Ceh II prepară tinctura de revent vinoasă, dizolvînd 2,5% extract uscat de revent, ulei volatil de anason şi de portocal, cîte 0,05 g în amestec de apă : alcool (2,4 : 2,0) şi completează cu vin alb la 100 g.

Lichid limpede brun-roşiatic, cu miros aromat şi gust amar astringent. D=1,050—1,150. La evaporare lasă un reziduu de 25—30 g%. Reziduu la calcinare 0,36 g%.

F. Kaczmarek şi B. Malinovski (756) arată că cifra privind reziduul la evaporare, trebuie redusă la minimum 18% şi corespunzător şi densitatea: 1,045—1,060.

Pentru identificare se prevede reacţia Bornträger pentru oximetilantrachinonele libere.

Extractul fluid de revent *(Extractul Rhei fluidum)*

Este oficializat în Helv V care îl prepară prin dizolvarea extractului uscat în proporţie de 35% în amestec de alcool:apă (25 : 40) şi Ital care percolează pulberea de revent cu alcool 60°.

Scanned with OKEN Scanner

Se prezintă ca un lichid brun cu miros de revent şi gust astringent-amar. Se tulbură cu apa, dar cu alcool 40—70° şi cu glicerolul dă amestecuri limpezi.

Pentru identificare se prevede reacţia Bornträger pentru oximetil-antrachinone.

În ce priveşte stabilitatea extractului fluid de revent, P. Ban şi colab. (75) arată că în decurs de 4 luni au loc pierderi de aproximativ 40% şi recomandă prepararea extractului uscat.

Extractul uscat de revent *(Extractum Rhei siccum)*

Este oficializat în Sov, Jug II, Pol, Ceh II, DAB/D, DAB/F, Helv, ÖAB, Ned, care îl prepară prin percolare (Jug II, DAB/D, DAB/F, ÖAB, Ned), macerare urmată de percolare (Helv), dublă macerare (Ceh II) cu alcool 35° (Ceh II), 40° (Sov, Pol, Helv), 50° (Ned) sau 70° (Jug II, DAB/D, DAB/F, ÖAB).

H. Mühlemann şi I. Scherrer (745) au arătat că procedeul de macerare 5 zile în percolator, percolarea a 2 p., repetarea macerării 3 zile şi epuizarea prin percolare, aşa cum procedează Helv, nu este justificată de un randament superior.

U. Bogs şi G. Zessin (300) discută prepararea extractului uscat după DAB/D.

R. Cortesi şi H. Laubie (757) discută nebulizatele de revent ca o metodă specială de obţinere a extractului uscat.

Extractul uscat obţinut este adus cu lactoză la titrul de 3% (Sov), 8% (Helv), 10% (DAB/D, DAB/F), sau la corespondenţa de 1 p. extract uscat la 2,5 p. produs vegetal. ÖAB prevede ca 50% din antraglicozide să fie antranoli.

Extractul uscat de revent este o pulbere brun-închisă cu miros de revent şi gust astringent-amar. Cu apa (1:100) dă o soluţie tulbure cu reacţie slab acidă, care devine limpede la adăugarea unui volum egal de alcool. Prin uscare pierde 5% umiditate.

Pentru identificare se prevede reacţia Bornträger pentru oximetil-antrachinonele libere.

DAB/D prevede separarea cromatografică şi identificarea pe placă, cum s-a arătat la tinctura de revent.

Pentru dozare DAB/D prevede metoda Auterhoff exprimînd derivaţii antracenici în dihidroxiantrachinon-monoglicozid (X). Extincţia (E_1) se determină la FS=525 nm faţă de un etalon care conţine 1 mg

Scanned with OKEN Scanner

1,8-dihidroxiantrachinonă în 100 ml hidroxid de sodiu amoniacal (E_2). Extincţiile obţinute se introduc în formula:

$$X\% = \frac{66{,}99\ E_1}{g\ (100-a)\ E_2}$$

în care: g=cantitatea de extract uscat luată în lucru (obişnuit 0,0400 g), iar a=umiditatea extractului uscat (cel mult 5%).

În vederea stabilirii vreunei dependenţe între constituţia chimică şi acţiunea fiziologică a preparatelor de revent şi pentru a preciza care este derivatul cel mai activ, au fost întreprinse studii numeroase şi s-au propus metode de dozare care permit stabilirea conţinutului în emodină liberă, în agliconul legat glicozidic, în derivaţii antronici, antranolici, în reină şi derivaţii reduşi sau oxidaţi ai acesteia (758, 759, 760). O privire de ansamblu asupra acestor metode, precum şi a altor metode de determinare cromatografică: după W. Floret (761), pe hîrtie şi după L. Hörhammer (762) pe coloană de poliamidă, este prezentată de F. Gstirner (763).

Alte studii privind dozarea cromatografică a antracenderivaţilor din revent au fost întreprinse de E. Schratz şi H. J. Vethacke (764); H. Auterhoff şi N. Maiss (765).

DAB/F prevede şi controlul purităţii, respectiv prezenţa raponticinei: 0,10 ml soluţie 2% extract uscat de revent în alcool 70° se picură pe hîrtie de filtru şi se tratează imediat cu 0,10 ml apă. Examinat în U.V. spotul nu trebuie să prezinte margini cu fluorescenţă albastră.

Extractul uscat de revent este stabil 1 an, după 2 ani H. Mühlemann şi I. Scherrer (745) au constatat o scădere cu aproximativ 40% a activităţii.

Folosirea de drog stabilizat, deşi nu duce la menţinerea principiilor active, permite obţinerea de extracte cu o activitate constantă cel puţin 2 ani.

Extractul de revent compus *(Extractum Rhei compositum)*

Este oficializat în Helv V, care amestecă 7 g extract uscat de revent cu 2 g extract de aloe şi 1 g rezină de jalapa.

Pulbere brună, cu gust amar şi miros caracteristic, solubilă în apă, dînd soluţii tulburi care se limpezesc la adăugarea unui volum egal de alcool, solubilă în glicerol.

Scanned with OKEN Scanner

Infuzia de revent *(Infusum Rhei)*

Este oficializată în Ital şi Ned. Se prepară în concentraţie de 6% adăugîndu-se 2% carbonat de sodiu (Ital).

O. E. Schultz (766) recomandă prepararea de infuzie decoct pentru produsele cu oximetilantrachinone. Procedeul constă în tratarea produsului vegetal cu apa în fierbere şi apoi menţinerea în fierbere încă 30 de minute cînd se pot aduce 70% din principii activi în soluţie, fără adaus de substanţe alcaline.

Întrebuinţări. Preparatele de revent sînt recomandate în doze mici ca stomahic datorită acţiunii amaro-tonice a substanţelor taninoase. În doze mijlocii au acţiune laxativă, iar în doze ridicate, acţionează ca un purgativ catartic. Acţiunea purgativă are loc după 8—10 ore, cu fecale colorate în galben sau brun. Purgaţia este frecvent urmată de constipaţie datorită acţiunii rheotanoglicozidelor. Substanţele colorate din produsele de revent trec în secreţia sudorală, urinară şi lactată. Urina, dacă este acidă, este colorată în galben-brun, iar dacă este alcalină, este colorată în nuanţe spre roşu. Secreţia lactată conţine principii activi ai reventului şi acţionează purgativ asupra sugarului.

Sînt contraindicate în stări hemoroidale, în congestii ale organelor bazinului.

Sînt contraindicate la femeile care alăptează şi la bolnavii cu diateză oxalurică, deoarece conţin oxalaţi.

Doze: tinctura: 0,25—1 g ca stomahic, tonic amar, eupeptic; 1,0—2,5 g ca laxativ: 2,5—5 g şi uneori chiar 20 g ca purgativ.

C. Capra (255) recomandă tinctura de revent pentru corectarea gustului şi aromatizarea preparatelor eupeptice, colagoge, coleretice, purgative sau care conţin unele extracte vegetale cu gust neplăcut: aloe, boldo, cascara, china, frangula, genţiana, nuca vomică, podofilum.

Extractul uscat: 0,01—0,05 g pe doză ca stomahic; 0,05—0,10 g ca laxativ; 0,25—1 g ca purgativ.

Extractul uscat: 0,01—0,05 g pe doză ca stomahic: 0,05—0,10 g ca laxativ; 0,25—1 g ca purgativ.

Tinctura de revent compusă: 2—4 ml ca stomahic.

Infuzia de revent preparată din 0,05—0,25 g produs vegetal, ca eupeptic amar; din 0,25—0,50 g ca laxativ şi din 1—3 g ca purgativ.

Preparate obţinute din Sabadila *(Semen Sabadillae)*

Din sabadila se prepară tinctura. Se folosesc seminţele plantei *Sabadilla officinalis* Brand. (sin *Veratrum officinale* Schlecht, *Schoenocaulon officinale* A. Gray), fam. *Liliaceae*.

Scanned with OKEN Scanner

Seminţele de sabadila conţin 1—5% alcaloizi: cevadină (veratrină cristalizată) şi veratridină (veratrină amorfă), mai conţin 9—17% ulei fix.

Tinctura de sabadila *(Tinctura Sabadillae)*

Este oficializată în FR VI care o prepară prin percolarea cu alcool 70° a produsului vegetal luat în concentraţie de 10%.

Este un lichid limpede, brun, cu gust amar.

Helv a oficializat sub numele de *Tinctura Sabadillae acetosae* o tinctură care conţine şi 4% acid acetic. Se umectează 10% produs vegetal cu amestec constituit din acid acetic:alcool:apă (4 : 46 : 54) şi apoi se percolează.

Tinctura Sabadillae acetosae este un lichid brun, acid, cu gust amar şi apoi puternic iritant, cu miros de acid acetic. La evaporare lasă un reziduu de 2%.

Pentru identificare Helv prevede următoarele reacţii:

— 2 picături tinctură dau cu 4 ml acid sulfuric concentrat un amestec cu fluorescenţă verde care în transparenţă apare brun-deschis, iar prin încălzire trece în roşu carmin;

— 0,5 ml tinctură se amestecă cu 5 ml apă şi se filtrează, se adaugă 2—3 picături de reactiv Mayer, apare o tulbureală şi apoi un precipitat abundent.

Pentru dozarea alcaloizilor se poate aplica metoda propusă de Helv la seminţele de sabadila cu modificările propuse de F. Kürschner şi W. Immenkamp (755).

Această metodă constă în a agita reziduul la evaporare cu un amestec de eter şi amoniac, o cotă parte din extractul eteric se separă şi se aduce la sicitate; se adaugă 5 ml eter şi se aduce din nou la sicitate, apoi reziduul se dizolvă în alcool, se adaugă 20 g eter de petrol şi se titrează alcaloizii cu acid clorhidric 0,1 *N*. 1 ml corespunde la 0,0625 g alcaloizi. Prin acest procedeu nu mai este necesară separarea uleiului gras care jeneză dozarea.

Întrebuinţări. Extern: paraziticid în pediculoză; se aplică tinctura diluată cu o cantitate dublă de apă.

Preparate obţinute din salicaria
(Herba Salicaria, Herba Lythrii)

Din iarba de salicaria se prepară extractul fluid. Se folosesc sumităţile florale ale plantei *Lythrum Salicaria* L. fam. *Lythraceae-Salicariaeae.*

Scanned with OKEN Scanner

Iarba de salicaria conține 1,5% tanin, 1,4% glicozide cu constituție chimică încă nedeterminată; salicarina, 2% fier (exprimat în hidroxid feric), pectine, glucoză, amidon, mici cantități de colină și un fitoncid cu activitate antibiotică față de *Staph. aureus* și bacilii dizenterici (767).

Extractul fluid de salicaria
(Extractum Lythrii Salicariae fluidum)

Este oficializat în Franc care îl prepară prin percolare cu alcool 45°.

Se prezintă ca un lichid roșu-brun, care se tulbură la adăugarea de 10 p. apă. La evaporare lasă un reziduu uscat de 8—10 g%.

Întrebuințări. Extractul fluid de salicaria are o netă acțiune antidizenterică, îndeosebi în enterite hemoragice și dizenterii amoebiene. Se folosește și extern în irigații vaginale și sub formă de colutoriu în epistaxis. N. Spyropoulos (768) a arătat că acțiunea este datorită glicozidului salicarina care în plus este dotat cu o acțiune hipoglicemiantă, și a experimentat cu succes extractul fluid în doze de 4—6 g pe zi.

Doze: 0,5—5 g pe doză dependent de vîrstă.

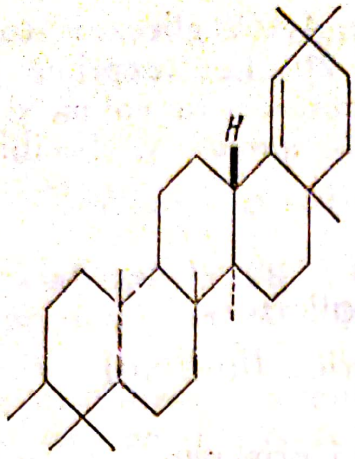
Preparate obținute din salvia *(Folium Salviae)*

Din salvia se prepară tinctura, extractul fluid și infuzia. Se folosesc frunzele plantei *Salvia officinalis* L. fam. *Labiatae-Stachioideae-Salvieae.*

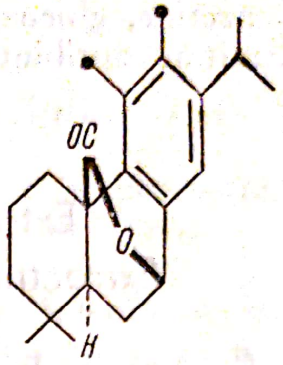
Frunzele de salvia conțin aproximativ 1,4% ulei volatil (FR prevede minimum 1 ml%) cu 60% tuionă (salviol, absintol, tanacetonă) sub formă de d-β-tuionă și 1-α-tuionă. Mai conține salven în proporție de 1—2%, pinen, cineol, borneol, camfor, acetat de linalil și de bornil.

În afară de uleiul volatil mai conține produși triterpenoidici: acid ursolic (2%) (CX); acid oleanic (0,3%) (CXI) și mici cantități de germanicol (CCLVIII). Mai conține aproximativ 7% taninuri, β-sitosterol, acizi: fumaric, clorogenic, p-cumaric, cafeic, ferulic, nicotinic, 0,15% saponine, aproximativ 1% substanță amară — picrosalvina (CCLIX), o rezină (5%), și o oleorezină aromată în proporție de aproximativ 20% folosită în parfumerie asociată cu uleiul volatil.

Un interes deosebit prezintă substanțele estrogene care extrase dintr-un kg de produs vegetal au o activitate de 6 000 U.I. (769).



CCLVIII
Germanicolul



CCLIX
Pricrosalvina

Tinctura de salvia *(Tinctura Salviae)*

Este oficializată în Jug II şi OAB, care o prepară prin macerarea cu alcool 70° a produsului vegetal luat în proporţie de 20%.

Se prezintă ca un lichid limpede verde-măsliniu, cu miros aromat caracteristic şi cu gust slab astringent, miscibil cu alcoolul diluat şi cu un volum egal de alcool. Cu apa dă amestecuri tulburi. D = 0,890—0,905. La evaporare lasă 3—5% reziduu uscat.

Pentru identificare se tratează 10 ml amestec de tinctură cu apă (1 : 50) cu o picătură de clorură ferică; apare o coloraţie verde-închis.

OAB prevede şi dozarea limitativă a taninurilor: 3 ml din diluţia 1:5 cu apă se tratează cu 3 ml soluţie de acetat de sodiu şi 0,60 ml soluţie de acetat de plumb, se încălzeşte pe baie şi după 30 de minute se filtrează. 2 ml filtrat se tratează cu 0,10 ml soluţie de acetat de plumb şi se încălzeşte 3 minute; trebuie să apară o tulbureală.

Extractul fluid de salvia *(Extractum Salviae fluidum)*

Este oficializat în DAB/D care îl prepară prin percolarea cu alcool 70° a produsului vegetal luat în proporţie de 50%.

Este un lichid brun-negru, cu miros caracteristic şi gust amar. D = 0,910—0,930.

Pentru identificare se distilă un amestec de 2 ml extract fluid şi 10 ml apă, colectînd 2 ml distilat. Acest distilat se extrage cu 3 ml pentan. 2 ml soluţie pentanică se concentrează la 20—50 µl şi se cromatografiază în strat subţire pe Kieselgel G, folosind pentru develo-

Scanned with OKEN Scanner

pare amestecul de benzen: acetat de etil (95:5). Placa se usucă la 20° şi se revelează cu soluţie saturată de clorură de stibiu în cloroform. Placa se menţine 10 minute la 120° şi după răcire se examinează la U.V. Se observă un spot cenuşiu-verzui, cu Rx=1,30—1,45 faţă de spotul etalonului preparat din 0,10 ml 1,8-lineol în 40 ml cloroform care are Rf=0,30—0,40.

Pentru determinarea taninurilor se efectuează o defecare a extractului cu apă la cald, separarea sedimentului prin centrifugare şi aplicarea pe soluţia limpede a procedeului general de dozare a taninurilor.

Extractul fluid de salvia conţine 0,10—0,20 g substanţe tanante exprimate în pirogalol (g mol 126,1).

Infuzia de salvia *(Infusum Salviae)*

Este menţionată în Ned.

Întrebuinţări. Datorită compoziţiei complexe a uleiului volatil şi a celorlalte principii active, preparatele de salvia au proprietăţi coleretice, carminative, antiseptice şi bacteriostatice. Sînt antisudorifice prin acţiune centrală şi uşor hipotermizante.

Se utilizează în afecţiunile cronice bronşice şi ale căilor biliare (antispastic), cît şi pentru efectele lor carminative şi dezinfectante locale.

Se recomandă în hiperhidroză; pentru diminuarea sialoreei (scade secreţiile activate de pilocarpină) şi a secreţiei lactate.

Se administrează: intern, infuzia 2—5%; tinctura XXX—L picături în apă; extractul fluid 1—3 g/zi. Extern în gargară.

Forestiera

Preparate obţinute din sanguisorba
(Radix et rhizoma Sanguisorbae)

Din sanguisorba se prepară extractul fluid. Se folosesc rizoamele cu rădăcini ale plantei *Sanguisorba officinalis* L. fam. *Rosaceae*. Rădăcinile şi rizoamele de sanguisorba conţin 14% substanţe taninoase.

Extractul fluid de sanguisorba
(Extractum Sanguisorbae fluidum)

Este oficializat în Sov IX care îl prepară prin extracţia produsului vegetal cu alcool 40°.

Se prezintă sub forma unui lichid roşu-brun, cu miros caracteristic şi reacţie slab acidă, miscibil cu alcoolul; cu apă dă amestec tulbure. D=1,025.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru identificare se foloseşte următoarea reacţie: 2 picături extract fluid se diluează cu 1 ml alcool şi 9 ml apă şi se tratează cu 2 picături soluţie de clorură ferică; apare o coloraţie neagră-albăstruie.

Pentru determinarea substanţelor taninoase se diluează 2 ml extract cu 50 ml alcool 40° şi 50 ml apă. În 5 ml din această soluţie se dozează taninurile prin procedeul general.

Extractul fluid de sanguisorba conţine cel puţin 10% taninuri.

Întrebuinţări. Antidiareic, astringent cu acţiune hemostatică locală prin coagularea proteinelor din plagă, utilizat în gingivite, hemoroizi.

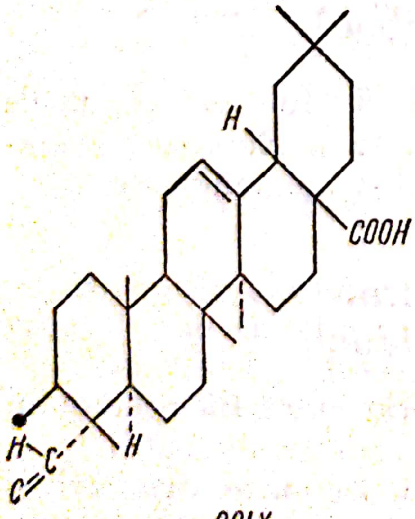
Doze: extractul fluid de sanguisorba este administrat intern în poţiuni antidiareice, în doze de 2—4 g pe zi, fracţionat. Extern, în colutorii glicerinate — 2—5%.

Preparate obţinute din saponaria (*Radix Saponariae*)

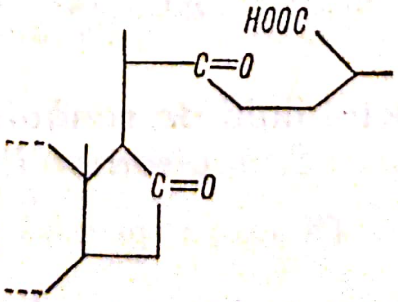
Din saponaria se prepară tinctura. Se folosesc rădăcinile plantelor *Saponaria officinalis* L. şi *Gypsophila paniculata* L. fam. *Caryophyllaceae-Diantheae*. Rădăcina de saponaria conţine aproximativ 15% saponină sub numele de saporubină, saponaria-sapotoxină, acid saporubic, care la hidroliză acidă dă agliconul: gipsogenina (CCLX), identic cu agliconul saponinei de gipsofila. Gipsogenina este un derivat triterpenic al β-amirinei.

Mai conţine acid sapogenic (CCLXI), sapogenină (CCLXII).

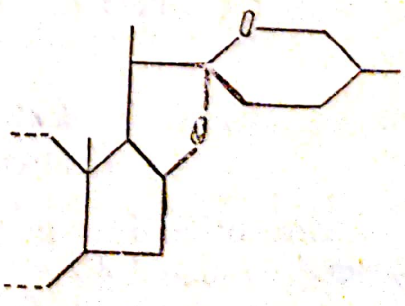
În afară de saponine, rădăcina de saponaria conţine 3% zaharuri reducătoare, 10% galactane, 2% gume, mici cantităţi de ulei volatil şi ulei fix.



CCLX
Gipsogenina



CCLXI
Acidul sapogenic



CCLXII
Sapogenina

Pentru identificare se foloseşte următoarea reacţie: 2 picături extract fluid se diluează cu 1 ml alcool şi 9 ml apă şi se tratează cu 2 picături soluţie de clorură ferică; apare o coloraţie neagră-albăstruie.

Pentru determinarea substanţelor taninoase se diluează 2 ml extract cu 50 ml alcool 40° şi 50 ml apă. În 5 ml din această soluţie se dozează taninurile prin procedeul general.

Extractul fluid de sanguisorba conţine cel puţin 10% taninuri.

Întrebuinţări. Antidiareic, astringent cu acţiune hemostatică locală prin coagularea proteinelor din plagă, utilizat în gingivite, hemoroizi.

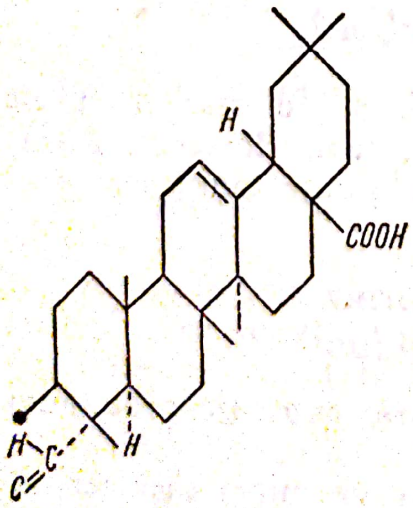
Doze: extractul fluid de sanguisorba este administrat intern în poţiuni antidiareice, în doze de 2—4 g pe zi, fracţionat. Extern, în colutorii glicerinate — 2—5%.

Preparate obţinute din saponaria *(Radix Saponariae)*

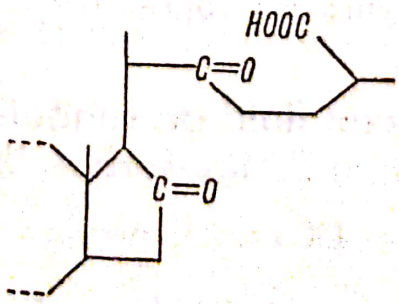
Din saponaria se prepară tinctura. Se folosesc rădăcinile plantelor *Saponaria officinalis* L. şi *Gypsophila paniculata* L. fam. *Caryophyllaceae-Diantheae.* Rădăcina de saponaria conţine aproximativ 15% saponină sub numele de saporubină, saponaria-sapotoxină, acid saporubic, care la hidroliză acidă dă agliconul: gipsogenina (CCLX), identic cu agliconul saponinei de gipsofila. Gipsogenina este un derivat triterpenic al β-amirinei.

Mai conţine acid sapogenic (CCLXI), sapogenină (CCLXII).

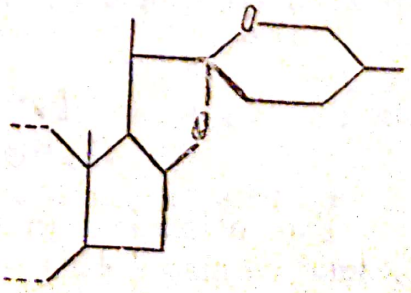
În afară de saponine, rădăcina de saponaria conţine 3% zaharuri reducătoare, 10% galactane, 2% gume, mici cantităţi de ulei volatil şi ulei fix.



CCLX
Gipsogenina



CCLXI
Acidul sapogenic



CCLXII
Sapogenina

Tinctura de saponaria *(Tinctura Saponariae)*

Este oficializată în FR VII, Hung şi Pol, care o prepară prin macerarea (FR VII, Pol) sau percolarea (Hung) produsului vegetal, luat în concentraţie de 20% cu alcool 70° (Hung), 60° (FR VII) sau amestec de alcool:apă (36 : 64).

În ce priveşte influenţa concentraţiei alcoolice asupra randamentelor de extracţie, vezi tabelul 11.

Hung aduce tinctura la un indice hemolitic cuprins între 1 500—2 000.

Este un lichid limpede, galben-portocaliu, cu gust amar-iritant; diluat cu apă şi agitat produce o spumă abundentă.

Hung prevede şi proba de cloroform: 1 ml cloroform dă amestec limpede cu 3,4—3,6 ml tinctură.

La evaporare lasă un reziduu de 9,5%; la calcinare se obţine 0,15—0,17% cenuşă (Pol).

Întrebuinţări. Preparatele din saponaria acţionează ca expectorant în doze mici. Această acţiune se datoreşte saponinelor care au acţiune iritantă asupra celulelor, modifică permeabilitatea membranei celulare şi măreşte secreţiile.

Tot datorită prezenţei saponinelor; ele cresc diureza şi măresc secreţia biliară.

Saponinele în doze mai mari acţionează iritant asupra căilor digestive şi asupra mucoaselor.

Doze: tinctura 5—10 g pe zi.

Infuzia (preparată după o prealabilă macerare de 6—8 ore) 0,5—1,5%. Decoctul 5% extern în oxiuroză sau sub formă de gargarism.

Preparate obţinute din sarsaparila *(Radix Sarsaparillae)*

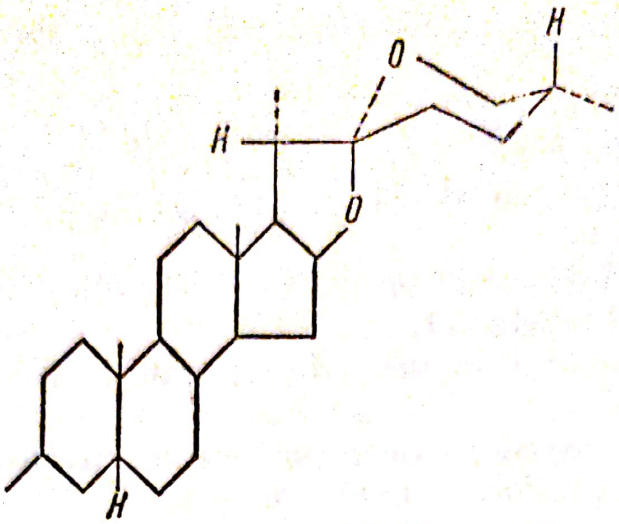
Din sarsaparila se prepară extractul de sarsaparila compus. Se foloseşte rădăcina plantei *Smilax medica* Schiecht şi a altor specii: *S. ornata, S. officinalis, S. pseudosyphylitica,* din familia *Liliaceae-Smilaceae.*

Rădăcinile de sarsaparila conţin saponine: sarsaponina şi smilagenina.

Sarsaponina dă prin hidroliză o genină: sarsapogenina identică cu smilagenina (CCLXIII).

În afară de saponine, rădăcinile de sarsaparila mai conţin mici cantităţi de ulei volatil şi ulei gras, 2,5% rezine, aproximativ 50% amidon, zaharuri, taninuri, alcool cetilic, sitosterolină, stigmasterină, β-sitosterină şi ε-sitosterină.

Scanned with OKEN Scanner



CCLXIII

Smilagenina

Extractul de sarsaparila compus
(Extractum Sarsaparillae compositum fluidum)

Este oficializat de Helv. V. care îl prepară macerînd 36 de ore amestecul de *Radix Sarsaparillae* 10 g, *Lignum Guajaci* 2 g, *Folium Sennae* 1,5 g, *Fructus Anisi* 0,5 g, *Cortex Sassafras* 0,5 g cu 5 p. alcool şi 5 p. apă, apoi se percolează 60 p. cu amestec alcool:apă (1:1), se concentrează la presiune redusă la 30 p., se adaugă 5 p. glicerol şi se filtrează după 24 de ore, apoi se concentrează la 10 p.

Este un lichid brun-închis, cu consistenţă siropoasă, cu miros aromat şi gust dulce-amărui şi aromat. Se amestecă în orice proporţie cu apa, dînd soluţii limpezi.

Pentru identificare se diluează 1 ml extract cu 100 ml apă. 3 ml din această soluţie se diluează la 100 ml cu apă şi se agită. După o oră trebuie să mai existe un inel de spumă.

Întrebuinţări. Preparatele de sarsaparila au proprietăţi diuretice şi dezintoxicante care se manifestă prin eliminarea cataboliţilor cu o mărire relativă a valorii acidului uric urinar. Sînt utile în diateza artritică, uricemie, gută, unele boli de piele, datorite unei insuficienţe metabolice.

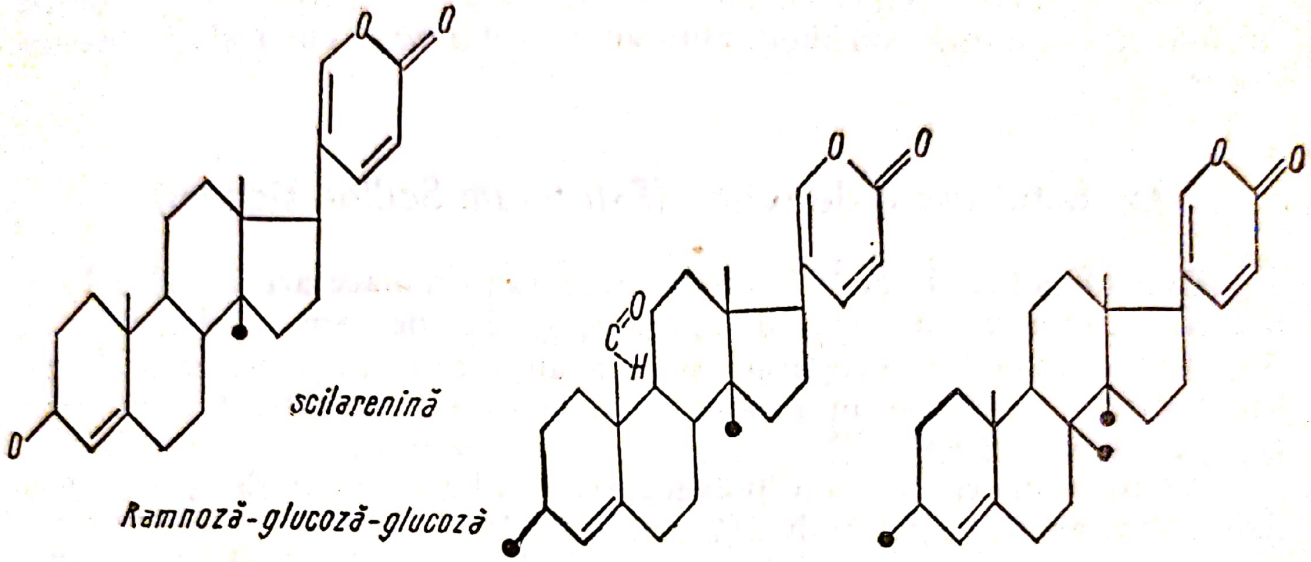
Doze: extractul fluid: 1—10 g pe zi.

Preparate obţinute din Scila *(Bulbus Scillae)*

Din scila se prepară tinctura şi extractul uscat de scila. Se folosesc scuamele mijlocii ale bulbului plantelor *Urginea maritima* Baker (sin.: *Scila maritima*) şi *Urginea scilla* Steinheil var. alba — fam. *Liliaceae-Scilleae.*

Scanned with OKEN Scanner

Bulbul de scila conţine aproximativ 0,3 g% substanţe glicozidice: glucoscilarenul A, un glicozid primar din care derivă scilarenul A şi o moleculă de glucoză; proscilaridina A şi scilarenul A. Ultimele glicozide diferă prin porţiunea glucidică — proscilaridina A, avînd porţiunea glucidică reprezentată prin ramnoză, iar scilarenul A, prin scilabioză (ramnoză+glucoză). Prin hidroliză acidă se obţine agliconul scilaridina A, iar prin hidroliză enzimatică se obţine scilarenina (CCLXIV).



CCLXIV *Scilarenina*

CCLXV *Sciliglaucozidina*

CCLXVI *Scilirozidina*

Mai conţine sciliglauzidul care prin hidroliză eliberează o moleculă de glucoză şi un aglicon: sciliglaucozidina (CCLXV) şi scilirozidul care prin hidroliză eliberează agliconul scilirozidina (CCLXVI), fructozane, mucilagii, taninuri, un sterol: scilisterina.

Tinctura de scila *(Tinctura Scillae)*

Este oficializată în FR VII şi Helv V care o prepară prin macerarea a 20% produs vegetal cu alcool 60° (FR VII) sau prin dizolvarea a 10 g extract uscat de scila în alcool 70° (Helv V).

Se prezintă ca un lichid limpede, gălbui, cu miros slab particular şi gust amar. Cu un volum egal de apă dă o soluţie opalescentă. La evaporare tinctura de scila lasă un reziduu de 10% (Helv V).

Pentru identificare Helv V prevede următoarele reacţii:

— 1 ml tinctură tratat cu 1 ml acetat de plumb dă un precipitat alb-gălbui;

— 1 ml tinctură amestecat cu 1 ml apă se colorează în galben-citrin cu 1—2 picături amoniac şi se limpezeşte;

— 1 ml tinctură amestecat cu 1 ml apă se colorează în brun-deschis la tratare cu o picătură de soluţie de clorură ferică.

L. David (770) propune următoarea reacţie: reziduul la evaporare, extras cu eter, se filtrează într-o capsulă şi eterul se evaporă. Reziduul se tratează cu 4 ml soluţie 0,5% rezorcinol în acid sulfuric; apare o coloraţie brun-verzuie care trece în verde-măsliniu şi apoi în brun. Reacţia se datoreşte scilipicrinei.

Dacă reziduul extras cu eter este dizolvat în alcool 95° şi soluţia filtrată şi evaporată, reziduul obţinut se colorează cu acelaşi reactiv în roşu.

Extractul uscat de scila *(Extractum Scillae siccum)*

Este oficializat în Helv V care îl prepară prin macerare cu alcool 70°. Soluţia extractivă este menţinută la rece 24 de ore şi filtrată. Se determină reziduul la evaporare şi se adaugă cantitatea necesară de zahăr pentru a se obţine un extract uscat la care 1 p. extract corespunde la 1 p. produs vegetal.

Se prezintă ca o masă pulverulentă gălbuie, inodoră şi cu gust dulce, apoi amar, cu cel mult 2% umiditate.

Pentru identificare se folosesc reacţiile descrise la tinctura de scila.

Întrebuinţări. Preparatele de scila au acţiune cardiotonică asemănătoare digitalei fără a duce la acumulări, scilarenul A fiind foarte repede eliminat. Este un diuretic azoturic, acţionînd prin dilatarea vaselor renale şi direct asupra epiteliului renal. În doze mari provoacă iritarea tubului digestiv cu vărsături şi diaree. Sînt indicate ca diuretice în nefrite cu retenţie azotată şi ca tonic cardiac în pauzele tratamentului cu digitale.

Doze: tinctura: 0,5—1 g o dată şi 4 g în 24 de ore.

Extractul uscat: 0,1—0,2 g o dată şi 0,8 în 24 de ore.

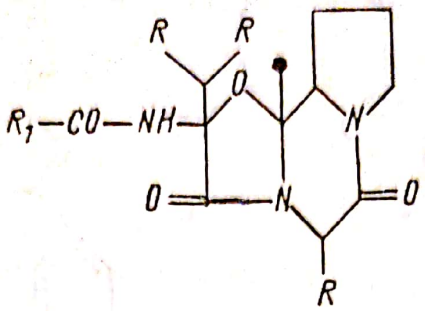
Cornul secarii

Preparate obţinute din scleroţii de claviceps *(Secale cornutum)*

Din claviceps (cornul secarei) se prepară tinctura, extractul fluid, extractul moale şi extractul uscat. Se folosesc scleroţii ciupercii *Claviceps purpurea* Tulasne — fam. *Hypocreaceae* (*Hifomicetae-Ascomicetae-Pirenomicetae*). Cornul secarei conţine aproximativ 0,2—0,4% alcaloizi de tip polipeptidic şi de tip alcanolaminic, după cum radicalii fixaţi pe acidul lisergic sau pe izomerul său dextrogir sînt constituiţi dintr-o peptidă sau dintr-un aminoalcool. Compoziţia radicalului peptidic este

Scanned with OKEN Scanner

caracterizată prin unirea unui grup α-oxi-α-aminoacid cu un nucleu azotat cu 9 membri constituit dintr-un ciclu pentaatomic unit cu un ciclu hexaatomic (CCLXVII).



CCLXVII

Nucleul alcaloizilor cornului secarei

Alcaloizi de tip polipeptidic

1) *Grupul ergotaminei*

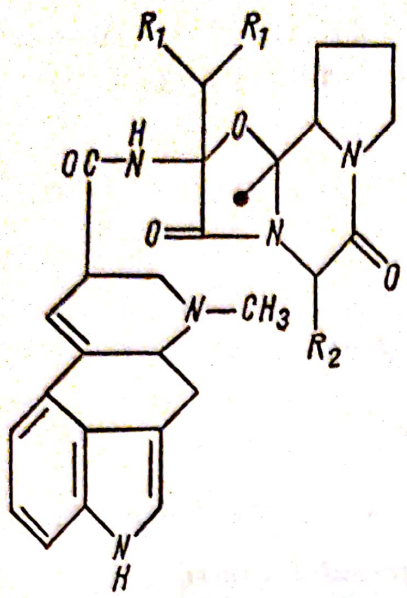
Aminoacizii care constituie fracţiunea peptidică	*Seria acidului*	
	lisergic (CCLXVIII)	izolisergic (CCLXIX)
α-oxialanina l-fenilalanina l-pirolina	ergotamina	ergotaminina
α-oxialanina l-leucina l-prolina	ergosina	ergosinina
2) *Grupul ergotoxinei*		
α-oxivalina l-fenilalanina l-prolina	ergocristina	ergocristinina
α-oxivalina l-leucina l-prolina	ergocriptina	ergocriptinina
α-oxivalina l-valina l-prolina	ergocornina	ergocorninina

Alcaloizi de tip alcanolaminic

3) *Grupul ergometrinei*

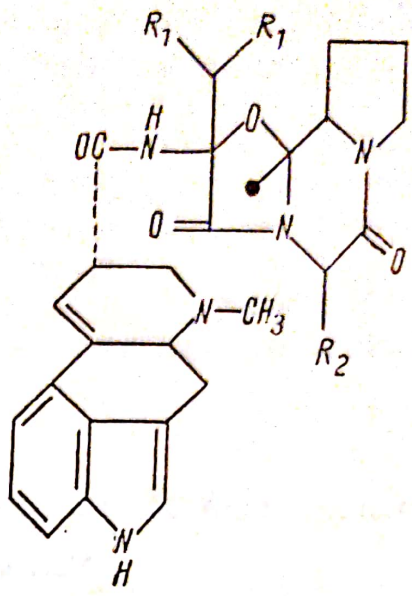
Aminoalcoolul	*Seria acidului*	
1-2-amino-1-propanol	lisergic ergometrina (CCLXX)	izolisergic ergometrinina (CCLXXI)

Scanned with OKEN Scanner



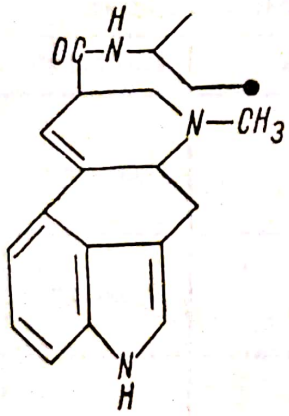
CCLXVIII

Ergotamina şi derivaţi



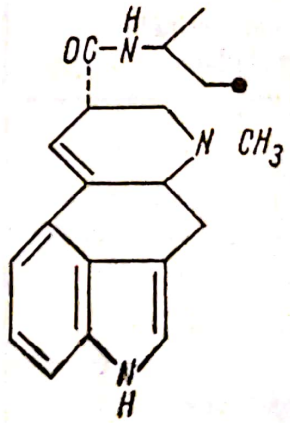
CCLXIX

Ergotaminina şi derivaţi



CCLXX

Ergometrina



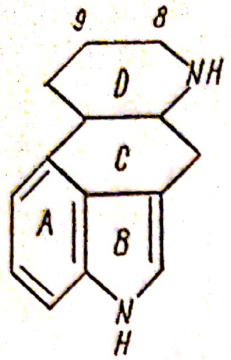
CCLXXI

Ergometrinina

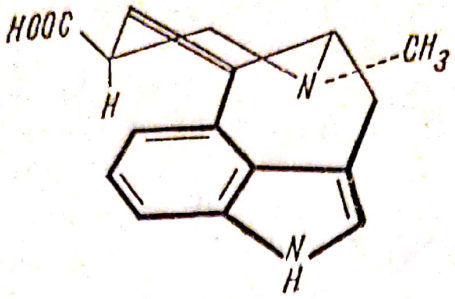
În afară de aceşti alcaloizi cornul secarei mai conţine şi alţi alcaloizi: ergosecalina (CCLXXV) şi ergosecalinina (CCLXXVI) alcaloizi hidrosolubili, ergostina (CCLXXXV) şi ergotioneina (CCLXXXIV).

Mai conţine produşi de hidroliză ai alcaloizilor acidului lisergic: ergolina (CCLXXII) (un derivat indolic tetraciclic), acid lisergic (CCLXXIII), levogir şi izomerul dextrogir, acidul izolisergic (CCLXXIV), aminoacizi liberi, amine, betaine, substanţe colorante: ergocrisina (CCLXXVII), ergoflavina (CCLXXVIII), acidul secalonic (CCLXXIX), endocrocina (CCLXXX), clavorubina (CCLXXXI); glucide, îndeosebi trehaloză; 14—24% şi chiar 40% ulei gras format din acizi graşi liberi şi aproximativ insaponifiabili. În insaponifiabil se află

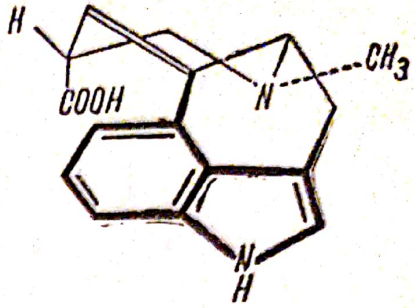
Scanned with OKEN Scanner



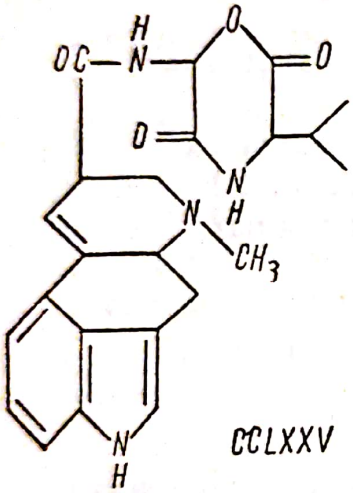
CCLXXII
Ergolina



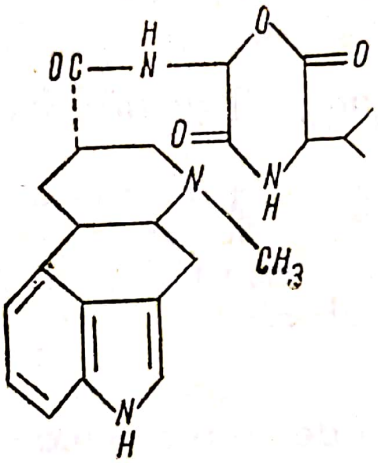
CCLXXIII
Acidul lisergic



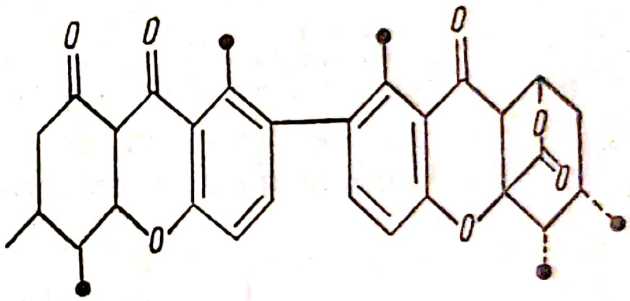
CCLXXIV
Acidul isolisergic



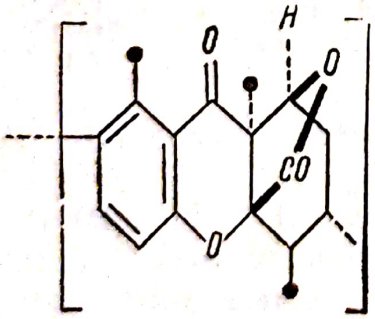
CCLXXV
Ergosecalina



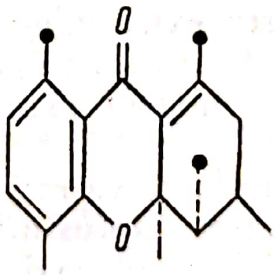
CCLXXVI
Ergosecalinina



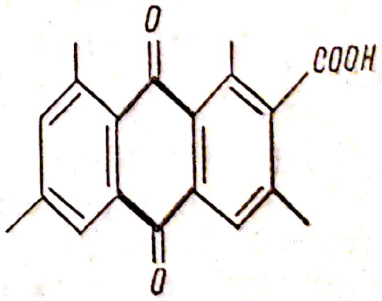
CCLXXVII
Ergocrisina



CCLXXVIII
Ergoflavina



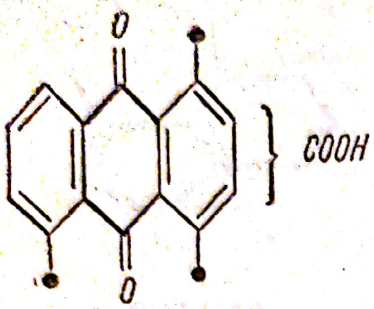
CCLXXIX
Acidul secalonic



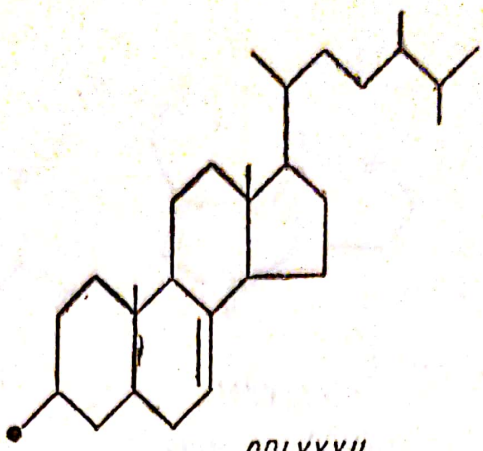
CCLXXX
Endocrocina

fungisterolul (CCLXXXII), ergosterolul (CCLXXXIII) și α-dihidroergosterina.

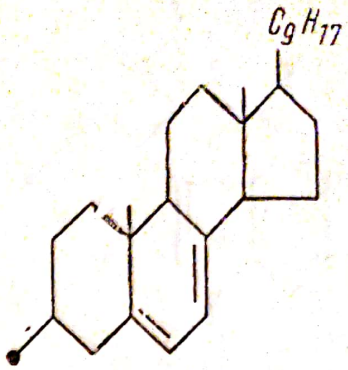
Produsul vegetal degresat nu mai conține uleiul gras care trebuie să lipsească din preparatele de corn al secarei.



CCLXXXI
Clavorubina



CCLXXXII
Fungisterolul



CCLXXXIII
Ergosterolul

Tinctura de corn al secarei *(Tinctura Secalis cornuti)*

Este oficializată în Ned care o prepară prin dizolvarea extractului fluid în alcool 70° în proporţia 10%. Se prepară la nevoie. Este un lichid limpede galben-brun, cu miros caracteristic şi gust amar. Ned nu prevede dozarea tincturii de corn al secarei.

Extractul fluid de corn al secarei *(Extractum Secalis cornuti fluidum)*

Sinonime: (*Extractum Fungi secalis fluidum, Extractum Ergotae liquidum*)

Este oficializat în FR, Pol III, Ceh II, Jug II, Helv V, Ital, Ned care îl prepară prin dizolvarea extractului uscat (FR, Helv V) sau direct din produsul vegetal (celelalte farmacopee).

Din produsul vegetal se prepară extractul fluid în raportul 1:1 (Ceh II, Ital, Ned).

Pol III raportează la produsul vegetal nedegresat 1:1; în acest caz datorită proporţiei de ulei gras (aproximativ 20%), raportul produs vegetal degresat: extract fluid devine mai mic ca unitatea aproximativ 0,8:1. Jug II prevede raportul produs vegetal nedegresat: extract fluid 1:2. Şi în acest caz raportul produs vegetal degresat: extract fluid este mai mic (0,8:2).

Prepararea extractului fluid are loc în trei faze: umectarea produsului vegetal cu amestec hidroalcoolic acidulat, percolarea cu alcool de diverse concentraţii şi aducerea prin evaporare la 50° la raportul drog: extract prevăzut. Jug II elimină această fază finală în care au loc cele mai mari degradări.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul folosit pentru solubilizarea alcaloizilor diferă de la farmacopee la alta: 7,5% acid clorhidric (Ned); 3% acid acetic; 0,4% (Pol III) pînă la 0,5% (Jug II); acid tartric; amestec de 0,4% acid tartric și 0,3% acid citric (Ceh II). Pentru stabilizare toate farmacopeele adaugă 1% acid ascorbic (Jug II adaugă 0,5%) cu excepția Pol III și Ital, în extractul finit. Ceh II adaugă acidul ascorbic în solventul de extracție. Concentrația alcoolică variază de asemenea de la farmacopee la farmacopee: 20° (Ital); 45° (Ceh II); 50° (Ned); 70° (Jug II).

Farmacopeele care prepară extractul fluid de corn al secarei prin diluarea extractului uscat procedează de asemenea diferit, dependent de concentrația în alcaloizi a acestuia și de forma în care alcaloizii se află în extractul uscat. FR folosește un extract uscat de 10 ori mai concentrat decît extractul fluid, în timp ce Helv V folosește un extract uscat numai de 2 ori mai concentrat; de aceea FR dizolvă 10% extract uscat, iar Helv V 50%. În extractul uscat preparat după FR alcaloizii se află sub formă de baze, de aceea la prepararea extractului fluid se adaugă 1% acid tartric. Pentru a asigura stabilitatea extractului fluid FR prevede și adăugarea a 1% acid ascorbic.

Helv V nu adaugă nici acid tartric, nici acid ascorbic și recomandă prepararea „ex tempore".

În ce privește concentrația alcoolică, FR prevede alcool 50°, în timp ce Helv prevede alcool 60°.

Extractul fluid de corn al secarei trebuie să aibă un conținut de alcaloizi de corn al secarei de 0,04% g (Pol III); 0,05 g% (FR, Jug II); 0,065 g% (Ceh II) și 0,10% (Ned) din care 0,08% alcaloizi insolubili în apă exprimați în ergotamină și 0,02% alcaloizi solubili în apă, exprimați în ergometrină.

Alte farmacopee nu prevăd dozarea alcaloizilor (Ital, Helv).

Extractul fluid de corn al secarei este un lichid limpede, gălbui, cu miros caracteristic (FR); dacă este preparat direct din produsul vegetal, culoarea este roșie-brună.

Pentru identificare FR folosește metoda propusă de Allport care constă în trecerea alcaloizilor sub formă de tartrați și tratarea acestei soluții cu soluție de 0,125 g p-dimetilaminobenzaldehidă în 100 ml acid sulfuric 65% care conține 0,1 ml clorură ferică. Reactivul se folosește după 24 de ore și este valabil 7 zile. Apare o colorație violetă. Deoarece extractul fluid de corn al secarei conține și acid ascorbic care jenează reacția, acesta este separat, extrăgîndu-se alcaloizii cu eter în mediu amoniacal, iar reziduul extractului eteric este dizolvat în soluție de acid tartric. Aceeași reacție este prevăzută și în Ned, Pol III, Ceh II.

Scanned with OKEN Scanner

Alte farmacopee folosesc pentru identificare reacţia cu clorură ferică executată astfel: reziduul alcaloidic obţinut ca mai sus se dizolvă în 2 ml acid acetic care conţine 1 picătură de soluţie 1‰ clorură ferică şi se suprapune peste acid sulfuric concentrat; apare o coloraţie violet-albăstruie (Ital, Jug II).

Pentru dozarea alcaloizilor FR prevede extracţia în patru reprize cu eter (40, 25, 20 şi 15 ml) a 10 ml extract fluid alcalinizat cu amoniac la turnesol şi diluaţi cu 50 ml apă. Soluţiile eterice reunite se spală de trei ori cu cîte 25 ml apă care conţine 0,2 ml amoniac diluat şi în final cu 25 ml apă; după îndepărtarea stratului apos alcaloizii insolubili în apă sînt trecuţi în soluţie de acid tartric 1% prin agitare cu 20, 10 şi 5 ml soluţie.

Soluţiile tartrice sînt eliberate de urmele de eter cu un curent de aer şi aduse la 50 ml în balon cotat. 2 ml soluţie se tratează cu 4 ml reactiv Allport, 5 picături soluţie proaspătă preparată din 5 ml apă şi o picătură perhidrol şi se lasă să reacţioneze 5 minute, apoi se adaugă 2 picături de soluţie de pirosulfit de sodiu 4%. Se citeşte extincţia la FS=570 nm în cuvă de 1 cm faţă de un martor preparat din aceiaşi reactivi şi comparativ cu o soluţie etalon de tartrat de ergotamină 0,05 în soluţie de acid tartric 1%.

Ned dozează alcaloizii solubili şi alcaloizii insolubili în apă în modul următor: 2 g extract fluid se agită timp de 30 de minute cu 30 g amestec constituit din 1 ml amoniac concentrat, 9 ml metanol şi 90 ml cloroform. Se separă 15,6 g filtrat (=1 g extract fluid) şi se evaporă; reziduul se dizolvă în 30 ml eter şi 2 ml alcool şi se extrage cu cîte 10 ml soluţie 1% acid sulfuric în 3 rînduri. Fiecare porţiune este agitată cu 50 ml eter şi soluţiile acide sînt aduse la 50 ml în balon cotat. 1 ml din această soluţie se tratează cu 2 ml reactiv Allport şi după 10 minute se determină extincţia la F.S.=550 nm faţă de un martor constituit din 1 ml acid sulfuric 1% şi 2 ml reactiv Allport (E_1).

40 ml din conţinutul balonului cotat se alcalinizează cu amoniac la fenolftaleină şi se extrage în trei reprize cu cîte 20 ml tetraclorură de carbon, se separă şi se spală cu aceiaşi 10 ml apă. Această apă de spălare se reuneşte cu soluţia apoasă din pîlnia de separare şi se adaugă atîta clorură de sodiu, pînă ce soluţia este saturată (15 g). Se agită 3 minute cu 50 ml eter şi încă de 3 ori cu cîte 40 ml eter. Soluţiile eterice reunite se aduc prin evaporare la 20 ml şi se extrag în patru reprize cu cîte 5 ml soluţie 1% acid sulfuric. Se aduc în balon cotat de 25 ml şi se completează la semn cu acid sulfuric 1%. 1 ml din soluţie se tratează cu 2 ml reactiv Allport şi se determină extincţia, ca mai sus (E_2).

Conţinutul în alcaloizi insolubili în apă $\% = (0{,}47\ E_1) - (0{,}29\ E_2)$.
Conţinutul în alcaloizi solubili în apă $\% = 0{,}165\ E_2$.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul moale de corn al secarei
(Extractum Secalis cornuti aquosum spissum)

Este oficializat în Ned care îl prepară astfel: 100 g corn al secarei fin pulverizat se macerează cu un amestec de 200 ml apă şi 1 ml acid clorhidric diluat, la o temperatură sub 15°. Colatura se încălzeşte repede pe baia de apă pînă ce precipită albuminele, se răceşte la 15° şi se filtrează. Produsul vegetal este macerat cu încă 200 g apă şi se prelucrează din nou — cum s-a arătat mai înainte. Soluţiile reunite se filtrează, se concentrează la 50 ml, se răcesc la 15° şi se tratează cu 60 ml alcool. După 48 de ore repaus, se filtrează şi se aduc la consistenţa de extract moale la 50° (umiditate 20%).

Se prezintă ca o masă moale brun-închis, cu miros caracteristic şi gust amar.

Valabilitate: 6 luni.

Extractul uscat de corn al secarei
(Extractum Secale cornutum siccum)

Este oficializat în FR, Ceh II, Pol III şi Helv V care îl prepară în mod diferit:

FR epuizează cu eter produsul vegetal degresat cu eter de petrol sau benzină. Soluţia eterică se distilează la presiune redusă pînă la un mic volum, se dozează alcaloizii totali pe o porţiune adusă la sicitate şi se adaugă cantitatea corespunzătoare de lactoză pentru a obţine în final un extract uscat cu 0,50 g% alcaloizi totali.

Helv V extrage produsul vegetal degresat cu alcool 50°, evaporă soluţia extractivă la 40° sub presiune redusă şi adaugă cantitatea necesară de zahăr pentru a obţine raportul 1 p. extract uscat: 2 g produs vegetal.

Ceh foloseşte produsul vegetal degresat pe care îl epuizează cu alcool 45° în prezenţa acidului tartric 0,40% şi diluează extractul obţinut cu dextrină la concentraţia de 0,25% alcaloizi totali. Pol prepară un extract uscat mai diluat cu 0,10% alcaloizi, drogul folosit nu este degresat, această operaţie efectuîndu-se asupra soluţiei extractive. Pentru extracţie se foloseşte alcool 50° acidulat cu 0,4% acid tartric. Diluarea extractului uscat se face cu zahăr.

Cercetări în legătură cu prepararea soluţiilor extractive din cornul secarei au stabilit o serie de factori de care trebuie să se ţină seama în vederea obţinerii de preparate active şi stabile. Aceşti factori se raportează atît la drogul în sine, cît şi la procedeul de extracţie, dizolvantul

Scanned with OKEN Scanner

cu care se lucrează, forma care se obţine, substanţele care se extrag şi conservarea preparatului.

Cantitatea de alcaloizi care se află în cornul secarei variază în limite foarte mari şi anume între 0,005 şi 0,50%, în funcţie de originea geografică a drogului, precum şi dacă aceasta provine din flora spontană sau din infectări artificiale făcute cu ciuperci selecţionate (771). La noi în ţară cornul secarei folosit în scopuri farmaceutice provine numai din produsul obţinut prin infectări artificiale, cu tulpini care conţin pînă la 0,50% alcaloizi.

Pe de altă parte, raportul dintre alcaloizii aflaţi în drog variază şi el în limite largi, numai puţine tulpini conţinînd şi ergometrină. Pentru exemplificarea repartiţiei raportului şi natura alcaloizilor din cornul secarei, se dau în tabelul 78 unele determinări cromatografice făcute pe drogul selecţionat obţinut la noi în ţară (772).

TABELUL 78

Denumirea tulpinii	*Conţinut în alcaloizi g %*	*Alcaloizi determinaţi cromatografic*		
		grupa ergotaminei	*grupa ergotoxinei*	*grupa ergometrinei*
Tulpină cu ergotamină 1962	0,37	II++; III++	IV+; V+	—
Tulpină cu ergotoxină 1962	0,28	III+	IV++; V++; VI++; VII++	—
Tulpină cu ergometrină 1962	0,49	II+; III+	IV+; V+ VI+; VII+	I++
Tulpină cu ergotamină + ergocristină 1961	0,31	II++; III++	IV++; V+; VI+; VII+	—
Tulpină cu ergocriptină 1961	0,18	II+; III+	IV+; V++ VI+; VII+	—
Tulpină cu ergosină 1961	0,34	II'++; II'+; III'++; III+	IV+; V+; VI+; VII+	—

Cifrele romane indică poziţiile succesive ale spoturilor de alcaloizi pe cromatogramă şi se datoresc: I grupei ergometrinei; II, II', III şi III', grupei ergotaminei; IV—VII, grupei ergotoxinei, iar semnele + arată un spot slab fluorescent în U.V., ++ arată un spot puternic fluorescent în U.V. şi — arată lipsa spotului.

Alături de această repartiţie diferită a alcaloizilor din drog se mai ridică problema naturii izomerului prezent întrucît izomerii levogiri sînt activi, pe cînd cei dextrogiri sînt mult mai puţin activi.

Scanned with OKEN Scanner

Cum determinarea fotometrică nu numai că nu dă indicaţii asupra naturii alcaloizilor levo- sau dextrogiri, dar nu este nici destul de specifică, se impune o dozare selectivă care să precizeze raportul de alcaloizi activi din amestec. Pe de altă parte trebuie ţinut seama de faptul că în drog alcaloizii se pot parţial inactiva, în funcţie de condiţiile de păstrare (773).

În condiţii de conservare corectă (771) inactivarea este neglijabilă. De altfel, unele date din literatură (773) arată că în drog alcaloizii sînt destul de stabili, astfel încît aceasta poate fi încălzit 15 ore la 84° sau 5 ore la 100° fără pierderi, în scopul de a usca drogul şi a-i asigura conservarea ulterioară. În schimb, în drogul pulverizat se constată inactivări, dar dacă este degresat şi păstrat uscat şi la întuneric, aceste inactivări sînt reduse.

Farmacopeea prevede la prepararea extractului, pulbere de corn al secarei degresată cu eter de petrol. Pentru degresare, cornul secarei proaspăt pulverizat se extrage cu eter de petrol (pf=40—50°) într-un percolator pînă cînd 1 ml eter de petrol evaporat nu mai lasă reziduu ponderabil. În aceste condiţii pulberea mai conţine 2—5% grăsimi. Degresarea drogului este, în general, o operaţie greoaie deoarece se lucrează cu dizolvanţi foarte volatili şi este legată de pericolul de incendiu dacă nu se iau toate măsurile de protecţie. În industrie operaţia se face în aparatură care lucrează închis şi în circuit continuu.

Pe cînd la prepararea extractelor cu alcool diluat se poate folosi produsul vegetal nedegresat, degresarea făcîndu-se pe soluţie extractivă concentrată, în modul de preparare al extractului prevăzut de FR, se impune ca pulberea să fie degresată înainte de a fi supusă extracţiei.

În ceea ce priveşte prepararea extractelor de corn al secarei problema nu este însă rezolvată. În prezent se poate considera că se prepară şi se folosesc două feluri de extracte: pe de o parte extractele fluide, moi sau uscate obţinute cu alcool de diferite concentraţii, iar pe de altă parte extracte obţinute cu dizolvanţi organici anhidri. Primul tip de extracte oficializate în majoritatea farmacopeelor prezintă pe lîngă unele avantaje şi mari dezavantaje, care justifică trecerea la tipul de extracte care conţin aproape numai alcaloizii din drog, oficializat în FR.

Extractele preparate cu dizolvanţi hidrofili, apă, apă acidulată, alcool de diferite concentraţii, acidulat sau nu, au fost studiate sub toate aspectele, iar concluziile la care s-a ajuns pot fi exprimate astfel:

— extracţia cu apă este complet defectuoasă întrucît alcaloizii principali (grupa ergotaminei şi grupa ergotoxinei) sînt insolubili în apă. Ca exemplu de randamente la extracţia efectuată numai cu apă citäm următoarele date: un drog care conţine 0,185% alcaloizi totali, la extracţia cu apă duce la o soluţie extractivă cu 0,02 g alcaloizi, iar după

Scanned with OKEN Scanner

evaporare la consistența de extract moale cantitatea de alcaloizi scade la 0,008%.

Astfel de extracte, care practic nu mai conțin alcaloizi prezintă totuși o anumită acțiune farmacodinamică, datorită aminelor biogene.

Ținînd seama de cantitatea mare de grăsimi din drog aproximativ (20—40%), extracția cu apă sau apă acidulată nu se poate aplica decît pe drogul degresat;

— extracția în mediu acid favorizează solubilizarea alcaloizilor în apă sau alcool de diferite concentrații, prin formarea sărurilor solubile de alcaloizi. Eficacitatea extracției în mediu acid este dependentă de natura produsului vegetal. În drogul proaspăt aciditatea este relativ mică și cantitatea de acid adăugată în dizolvant trebuie să fie destul de mare, mai ales că în drog se află și cantități mari de fosfat de potasiu care acționează ca un tampon și bazele aminice care trebuie și ele neutralizate. În drogul conservat, datorită unor procese de degradare, aciditatea este mai crescută, însă este preferabil să nu se țină seama de ea și să realizeze cu acizi pH-ul necesar extracției.

Pentru acidularea dizolvantului trebuie să se recurgă mai ales la acid tartric 1%, dar s-a folosit și acid citric, acetic și clorhidric. Extracția în mediu acid la prepararea extractelor fluide influențează pozitiv conservarea în timp, fără însă a împiedica izomerizarea alcaloizilor levogiri.

Comparativ, extracția cu apă acidulată este superioară extracției cu alcool neacidulat, dacă se folosește drog degresat;

— cu alcool la concentrații cuprinse între 50° și 98° se obțin randamente superioare fără a se ajunge la o epuizare totală, în schimb în prezența acidului tartric extracția poate fi considerată totală. Ca exemplu de mersul extracției prin percolare cu alcool 70° acidulat cu 1% acid tartric pe fracțiuni de 2 p. percolat față de 1 p. drog sînt date valorile în procente din tabelul 79 (774).

TABELUL 79

Fracțiunea	*Alcaloizi totali extrași din drog %*		*Fracțiunea*	*Alcaloizi totali extrași din drog %*	
	liposolubili	*hidrosolubili*		*liposolubili*	*hidrosolubili*
I	4,6	24,5	V	4,1	11,1
II	26,0	17,0	VI	1,3	9,1
III	12,0	14,2	VII	1,3	7,1
IV	8,9	13,7	VIII	—	3,3

La extracția cu alcool 70° sau mai concentrat se extrag și lipide, ceea ce necesită folosirea unui drog degresat sau răcirea soluției extractive timp de cîteva ore la —10° urmată de filtrare. Dacă se prepară un extract uscat, degresarea se poate face pe soluția concentrată, folo-

Scanned with OKEN Scanner

sind eter de petrol. La extracţia cu alcool de concentraţii sub 50°, în cazul drogului nedegresat, antrenarea de lipide este minimă.

La concentrarea soluţiilor extractive au loc pierderi masive în alcaloizi activi, atît datorită unor procese de descompunere, cît şi a izomerizării alcaloizilor levogiri în dextrogiri (mai ales a alcaloizilor insolubili în apă).

Ca exemplu de inactivări care au loc la prepararea extractelor fluide, amintim următoarele cifre: la concentrarea fracţiunii de percolat care a servit la epuizarea produsului vegetal, are loc o inactivare de pînă la 50% a alcaloizilor liposolubili şi de 20—30% a celor hidrosolubili, astfel încît nu este justificată o epuizare avansată a drogului prin percolare. De altfel, în metodele de preparare oficializate s-a ţinut seama de aceste inconveniente şi uneori nu se recurge decît la percolarea unei anumite fracţiuni, renunţîndu-se la o epuizare mai avansată.

La prepararea extractelor moi sau uscate încălzirea şi inactivările sînt de neînlăturat.

Conservarea extractelor moi este complet defectuoasă datorită procentului mare de umiditate (20%) care favorizează procesele de dedublare hidrolitică şi de izomerizare a alcaloizilor. Conservarea extractelor fluide a fost studiată amănunţit de L. Fuchs şi E. Soos (774).

În tabelul 80 se dau cîteva cifre comparative privind conservarea în timp a unor extracte preparate cu alcool 70° ca atare şi acidulat cu acid tartric 1%, acid ascorbic 1% sau amestec de acid tartric şi acid ascorbic 1%. Pierderile de alcaloizi s-au urmărit atît pe extracte fluide preparate din drog nedegresat I, cît şi pe extracte preparate din drogul degresat II.

TABELUL 80

Extract fluid preparat cu alcool 70° I drog nedegresat II drog degresat	*Pierderi în alcaloizi % după:*					
	3 luni		*6 luni*		*12 luni*	
	alcaloizi					
	insolubili în apă	*solubili în apă*	*insolubili în apă*	*solubili în apă*	*insolubili în apă*	*solubili în apă*
I Alcool 70°						
+ acid tartric 1%	26	15	12	26	100	48
+ acid ascorbic 1%	36	5	54	31	86	49
+ acid tartric 1%	17	7	18	17	32	38
+ acid ascorbic 1%	9	2	16	16	21	30
II Alcool 70°						
+ acid tartric 1%	33	16	59	38	77	42
+ acid ascorbic 1%	37	15	59	42	87	53
+ acid tartric 1%	11	10	13	17	20	27
+ acid ascorbic 1%	12	9	17	15	25	18

Scanned with OKEN Scanner

În cazul extractelor fluide la degradarea alcaloizilor contribuie şi produşii de descompunere ai albuminelor care se află în extract (775). Acestea nu se găsesc în extractele prelucrate cu alcool absolut. Problemele discutate mai înainte sînt tratate pe larg într-o serie de lucrări din care citäm pe cele mai importante: (776—802).

Cu toate inconvenientele care rezultă din consideraţiile expuse mai sus, extractele de corn al secarei, prin modul lor de obţinere, conţin un complex de substanţe care acţionează sinergic cu alcaloizii, în special aminele biogene. Trecerea la extracte care conţin alcaloizii din drog, mai mult sau mai puţin purificaţi sau extraşi selectiv a fost adoptată îndeosebi pentru a se evita inactivările şi a se asigura o acţiune constantă a acestor preparate. Astfel, s-a propus extracţia cu alcool absolut (775) sau cu alcool absolut acidulat cu acid tartric (783), cînd se obţin extracte fluide stabile timp de 6 luni; extracţia succesivă cu doi dizolvanţi diferiţi după menţinerea drogului în oxid de magneziu, eter şi alcool diluat, după care extractul eteric este adus la sicitate şi dizolvat în extractul alcoolic (803), ca şi extracţia de alcaloizi puri prin metoda selectivă elaborată de Stoll.

Din acelaşi motiv unii autori (792, 804, 790) arătînd lipsurile pe care le prezintă preparatele de corn al secarei sugerează necesitatea de a se recurge la alcaloizi puri, la preparate standardizate şi stabile.

Deşi extracţia cu alcool este aproape cantitativă, cercetări cromatografice au arătat că aceste soluţii prezintă dezavantajul că la concentrarea la cald are loc o izomerizare a alcaloizilor (805), în special a celor liposolubili, precum şi o parţială descompunere. Din acest motiv cercetările s-au îndreptat spre realizarea unor extracte, folosind dizolvanţi organici anhidri, alţii decît alcoolul. În acest scop au fost experimentate extracţii cu acetonă (806) cu α, β-dicloretilenă în prezenţă de 5% dietilamină, cu cloroform şi clorură de metilen (807) şi extracţia cu eter (808) adoptată de farmacopee.

Deşi extracţia cu acetonă este foarte avantajoasă şi cu randamente mult superioare celei cu alcool, un control al preparatelor obţinute (807) arată că în acest caz are loc o parţială izomerizare a alcaloizilor. Acelaşi lucru s-a stabilit şi la extracţia cu dicloretilenă (807).

În schimb, soluţiile extractive preparate cu clorură de metilen (pf=41,6°) şi cloroform (pf=61°) chiar încălzite timp de şase ore la fierbere nu prezintă la controlul cromatografic apariţia de izomeri sau produşi de descompunere, acid lisergic liber sau produşi de oxidare.

Mersul extracţiei pe fracţiuni de percolat cu cloroform, folosind produs vegetal degresat cu un conţinut de 0,17% alcaloizi totali, arată că în 8 fracţiuni (100 g cloroform pentru 100 g drog) se extrag 88% din alcaloizi, respectiv 0,149 g, după cum rezultă din tabelul 81 (807).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 81

Fracțiunea	Alcaloizi extrași în mg	Fracțiunea	Alcaloizi extrași în mg
I	63,6	V	1,5
II	52,2	VI	1,2
III	19,3	VII	0,9
IV	9,8	VIII	0,3

O epuizare mai avansată nu mai este economică. Deși prin extracție numai cu patru părți acetonă sau clorură de metilen se obțin randamente practic de 100%, acetona nu asigură păstrarea integrală a alcaloizilor, iar clorura de metilen este relativ mai costisitoare. Cu eter acetic, benzen și tetraclorură de carbon rezultatele sînt nesatisfăcătoare.

Soluția cloroformică sau de clorură de metilen se deshidratează cu sulfat de sodiu calcinat, se filtrează și se concentrează pînă mai rămîne o cantitate relativ scăzută, se dozează alcaloizii și se adaugă diluantul în cantitatea necesară realizării unui extract uscat cu titrul prevăzut.

În toate cazurile concentrarea nu este necesar să se facă în vid (pentru a se evita pierderile de dizolvant), deoarece timpul de distilare este relativ scurt, iar la temperatura de fierbere a acestora nu au loc modificări, precum s-a arătat. Extractele obținute în acest mod conțin încă urme de grăsimi care pot fi eliminate prin degresarea extractului fluid cu eter de petrol.

În vederea stabilirii condițiilor de preparare a extractului uscat de corn al secarei, cu ajutorul altor dizolvanți decît alcoolul, s-a experimentat comparativ extracția cu eter, cloroform și acetonă pe drogul degresat (808) (809).

Pentru extracție s-a folosit o pulbere de drog degresată conținînd 0,406% alcaloizi. Mersul extracției s-a urmărit colectînd fracțiuni de cîte 80 ml în care s-au dozat alcaloizii fotometric. Rezultatele sînt expuse în tabelul 82.

Extractele uscate preparate prin extracția cu eter sînt galben-cenușii, cele cu cloroform sînt galben-brun-roșcate, cele cu acetonă sînt galben-portocalii, sînt nehigroscopice și după 2 ani au prezentat pierderi de cel mult 10% din alcaloizi.

Deși extracția cu cloroform, după datele de mai sus este mai avantajoasă pentru prepararea extractului uscat de corn al secarei, s-a preferat extracția cu eter justificată de următoarele considerente:

— punctul de fierbere al eterului este mai scăzut și concentrarea soluției se poate face sub presiune redusă, chiar la temperatura normală;

— se evită complet încălzirea și deci se evită posibilitatea de izomerizare a alcaloizilor;

— extractele acetonice au dezavantajul că conțin mai multe substanțe balast;

TABELUL 82

Fracţiunea de cîte 80 ml	Extracţia cu eter	Extracţia cu cloroform	Extracţia cu acetonă
	Alcaloizi în g	Alcaloizi în g	Alcaloizi în g
I	0,1497	0,2708	0,1310
II	0,0655	0,0393	0,0747
III	0,0400	0,0355	0,0753
IV	0,0387	0,0111	0,0393
V	0,0307	0,0090	0,0275
VI	0,0220	0,0081	0,0141
VII	0,0083	0,0065	0,0121
VIII	0,0052	0,0049	0,0045
IX	0,0013	0,0014	0,0007
Alcaloizi extraşi în g	0,3614	0,3866	0,3792
Randamente faţă de alcaloizii din drog	90,32 %	96,60 %	94,76 %

— se consideră că în cloroform se favorizează izomerizarea alcaloizilor (802).

Extractul uscat de corn al secarei se prezintă ca o pulbere galbenă sau galbenă-cenuşie, nehigroscopică, cu miros caracteristic (FR). Extractele preparate cu alcool sînt brune-închis şi higroscopice.

Pentru identificare se foloseşte reacţia Allport aplicată direct pe o soluţie preparată din 0,01 g extract uscat dizolvat în 2 ml acid tartric 1%.

Dozarea alcaloizilor totali se face ca şi la extractul fluid de corn al secarei, luînd în lucru o cantitate de 10 ori mai mică de produs.

Extractul de corn al secarei FR conţine 0,50 g% alcaloizi.

Determinarea alcaloizilor din cornul secarei a constituit obiectul multor studii. Majoritatea metodelor propuse sînt metode colorimetrice. Cum atît alcaloizii solubili în apă, cît şi cei insolubili reacţionează la fel cu p-dimetilaminobenzaldehida în acid sulfuric, unele metode dozează alcaloizii totali, iar metodele care dozează alcaloizii solubili în apă şi pe cei insolubili diferă prin modul în care alcaloizii sînt separaţi înaintea determinării cantitative colorimetrice. Separarea acestor alcaloizi se poate face prin extracţia alcaloizilor totali cu eter, după alcalinizare cu amoniac. Din soluţia eterică alcaloizii solubili în apă sînt extraşi cu apă slab alcalinizată cu amoniac (810) sau dimpotrivă, din totalul alcaloizilor trecuţi în soluţie apoasă acidulată cu acid tartric 1% se separă alcaloizii insolubili, după alcalinizare prin agitare cu tetraclorură de carbon (811). Acest procedeu este oficializat cu unele modificări în Jap.

Scanned with OKEN Scanner

Alt procedeu constă în extragerea cu eter la pH=4 a alcaloizilor insolubili, iar soluţia extractivă eterică este debarasată de substanţele colorante extrase prin agitare cu tampon de fosfaţi pH=9,2, după care se continuă extracţia alcaloizilor insolubili cu soluţie apoasă acidulată cu acid tartric. Extractul fluid, debarasat de alcaloizii insolubili în apă şi de substanţele colorante, este extras apoi în mediu alcalin cu eter în care trec alcaloizii solubili în apă (812). Pentru separarea substanţelor colorante P. Fischer-Jörgensen, M. Tönnesen (813) trec soluţia prin coloană de oxid de aluminiu şi eluează alcaloizii totali cu eter, din care cu soluţie tampon fosfaţi pH=6,8 se separă alcaloizii solubili în apă şi se dozează (exprimarea se face în ergometrină). Soluţia eterică, debarasată de alcaloizii solubili în apă, este extrasă cu soluţie apoasă de acid tartric, în care trec alcaloizii insolubili în apă şi se dozează (exprimarea se face în ergotoxină). La fel procedează B. Siegfried şi R. Schneider (814) şi J. Bayer (815).

Alt procedeu constă în extracţia cu eter în mediu slab alcalinizat cu amoniac, în prezenţa sulfatului de amoniu. Într-o porţiune se dozează alcaloizii totali, iar în altă porţiune se adaugă amoniac pînă apare tulbureala, se mai adaugă sulfat de amoniu şi se lasă 12 ore la rece, după care se filtrează şi în filtrat se dozează alcaloizii solubili în apă (774).

Alte metode diferă prin solvenţii folosiţi la extracţia alcaloizilor: acetonă (816), benzol (817).

O metodă gravimetrică a fost propusă de F. Wesse (818) care precipită cu amoniac alcaloizii separaţi cu eter şi trecuţi în soluţie clorhidrică. Acest procedeu este oficializat cu unele modificări în Jap.

Soluţia cu precipitatul este menţinută la rece timp de 12 ore, apoi filtrată şi precipitatul se cîntăreşte. Metoda este aplicabilă la extracte şi necesită cel puţin 100 g produs. Cu anumite modificări, determină gravimetric alcaloizii din cornul de secară G. Schumacher (794), L. Fuchs (782) şi H. Neumann (819), care separă alcaloizii precipitaţi cu tetraclorură de carbon.

E. Neuhoff (820) separă alcaloizii insolubili în apă, de cei solubili, cromatografic, trecînd soluţia alcaloizilor totali în cloroform: tricloretilen peste silicagel tamponat. Ca reactiv foloseşte metaldehida care este mai specifică decît p-aminobenzaldehida, deoarece nu reacţionează cu acidul β-indolilacetic. Soluţia sulfurică 65% cu 0,2% metaldehidă se colorează cu ergoalcaloizii şi cu acidul lisergic în albastru.

Alcaloizii sînt separaţi în coloană şi se pot deosebi după zonele colorate în albastru şi separate de o zonă galbenă. În prima fază se eluează zona albastră şi galbenă a alcaloizilor insolubili în apă şi apoi separat se eluează în continuare cea de a doua zonă albastră a alcaloizilor solubili în apă.

Scanned with OKEN Scanner

E. Thielmann, W. Lang, H. Kaiser (821) cromatografiază pe hîrtie, separînd alcaloizii cu un amestec de formiat de etil: alcool diluat: alcool izobutilic. Spoturile separate sînt eluate cu soluţie alcoolică de acid tartric şi determinate colorimetric.

Alte metode cromatografice pot separa formele izomere levogire de cele dextrogire, folosind ca developant amestecul de n-butanol: acid acetic:apă (4:1:5), stratul superior constituind faza mobilă, iar stratul apos mediul de saturare a atmosferei. În acest sistem ergometrina are Rf=0,59, iar ergometrinina are Rf=0,68 (822).

Metode de separare cromatografică au mai propus H. Brindle, J. F. Carless, H. B. Woodhead (832) care separă ergocristina, ergotoxina, ergotamina şi acidul izolesergic; V. E. Tyler, A. E. Schwarting (824) folosesc hîrtie siliconată (umectată cu soluţie 5% de Dow Corning Silicone nr. 1 107 în heptan) şi ca developant n-butanol:tampon citrat-fosfat pH=3 (4:6). A. M. Berg (825) foloseşte cromatografia circulară şi ca developant benzol: etanol (9:1) saturat cu apă. M. Pöhm, L. Fusch (826) folosesc hîrtia impregnată cu formamidă care conţine 4% acid benzoic, iar ca developant, amestecul de tetraclorură de carbon:cloroform:benzol (7:2:1). La fel procedează D. G. Constantinescu şi colab. (772). J. Turzson, G. Vastagh (827) folosesc amestecul de toluol:eter de petrol:metanol (25:25:10).

Alte metode cromatografice procedează la o separare pe coloană şi apoi la o cromatografiere circulară a porţiunilor separate pe coloana de celuloză (779). Tot astfel procedează D. Kordts, R. Woigt, F. Weiss (828) care separă pe coloană de oxid de aluminiu, eluează cu amestec de clorură de etilen:tetraclorură de carbon (1:1) şi cromatografiază pe hîrtie cu amestec de hexan:benzol (8:2), determinînd astfel şi aminele primare biogene blocate ca derivaţi ai 2-4-dinitrofluorbenzolului.

L. J. Mc. Langhlin (829) descrie separarea cromatografică a alcaloizilor din cornul secarei prin cromatografie în strat subţire.

Întrebuinţări: Preparatele de corn al secarei datorită alcaloizilor ce-i conţin, în special a acelora din grupa ergometrinei, prezintă o acţiune excitantă asupra fibrelor musculaturii netede şi îndeosebi asupra fibrelor uterine. Efectele vasoconstrictive se datoresc tot acţiunii sale asupra fibrelor musculare netede ale vaselor. Sînt indicate din acest motiv în metroragii numai *post-partum*. Se administrează de asemenea în fluxuri vaginale nehemoragice şi în hemoroizi. Sînt recomandate şi în boala Basedow, datorită acţiunii simpaticolitice pentru a combate tahicardia tireotoxică.

Doze: tinctura: 2,5—5,0 g pe doză.

Extractul fluid: (1 g=L picături; 1 ml=XXXVII picături); 0,5—5 g în 24 de ore; la copii se dau cîte 5 picături pentru fiecare an de vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul moale: 0,5—1,5 g în 24 de ore sub formă de pilule, soluţii.
Doze maxime: 1 g o dată, 3 g în 24 de ore.
Extractul uscat cu 0,50% alcaloizi: doza maximă 0,10 g pentru o dată şi 0,30 g pentru 24 de ore.
Infuzia 3% oficializată de Ned, se poate administra în 24 de ore în trei reprize a 30 g.

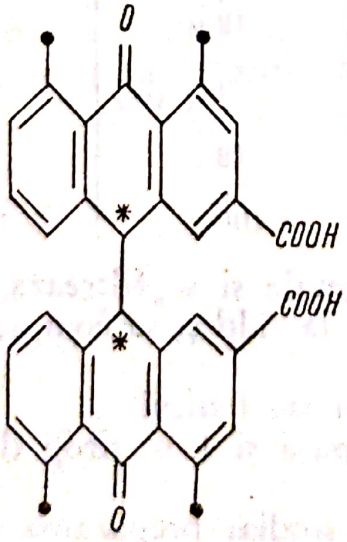
Preparate obţinute din sena *(Folium Sennae, Fructus Sennae)*

Din sena se prepară infuzia şi infuzia de sena compusă. Se folosesc foliolele frunzelor şi foliculele, fructele plantei *Cassia angustifolia*, Valh. şi al altor specii, *fam. Leguminosae, Cesalpinioideae, Cassieae.* Frunzele şi fructele de sena conţin mai multe glicozide: senozidele A şi B izolate de A. Stoll, B. Becker, W. Kussmaul (830), 8-glucozidul şi 8-diglucozidul reinei, 8-glucozidul reinantronei, şi un glicozid al aloe-emodinei semnalaţi de J. Fairbairn, C. A. Friedman, H. A. Ryan (851), care au extras şi două glicozide primare: presenozidul A şi B care la hidroliză dau glicozidele secundare: senozidul A şi B. Acestea dau la hidroliză agliconii: senidina A dextrogiră şi senidina B optic inactivă şi 2 molecule de glucoză (CCLXXXIV).

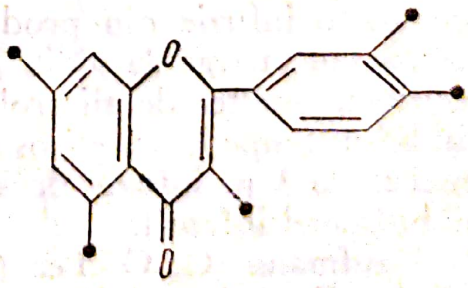
Mai conţine renină (acid casinic) (CCLI) identică cu aceea aflată în revent: aloeemodină (XV), crisofanol (LIV).

Proporţia de glicozide oximetilantrachinonice este cuprinsă între 0,8—3,8%.

În afară de glicozidele antracenice se mai află flavonoizii: izoramnetina (CCLXXXV) şi canferolul.



CCLXXXIV
Senidina A şi B



CCLXXXV
Izoramnetina

Scanned with OKEN Scanner

J. W. Fairbairn, I. Michels (832) au arătat că preparatele apoase (infuzii, extracte apoase) au o activitate inferioară produsului vegetal din care au fost preparate şi consideră că o încălzire peste 40° degradează senozidele. Ei recomandă extractele cu alcool 70°, concentrate la temperaturi care nu depăşesc 40°. În aceste extracte trec nescindate glicozidele primare care au o activitate biologică cu 50% mai mare.

Infuzia de sena (*Infusum Sennae*)

Este oficializată în Ned care o prepară din frunze sau foliculi în proporţie de 4%. Sînt preferate foliculele, deoarece nu conţin senanegrină, o substanţă care provoacă colicile semnalate la infuziile din frunze de sena. E. Geiger (833) propune tratarea prealabilă a frunzelor de sena cu o cantitate de 10 ori mai mare dintr-un amestec de etanol: metanol (7:3) şi puţin carbonat de amoniu. După 12 ore se separă frunzele din amestecul alcoolic şi se usucă. Prin acest procedeu frunzele sînt debarasate de negrine.

Derezinificarea frunzelor de sena se poate efectua cu cloroform care nu extrage senaglicozizii.

Sub numele de *Infusum Sennae compositum* FR VI şi Ned prevăd infuzii preparate din amestec de frunze de sena şi alte componente. (Tabelul 83).

TABELUL 83

	FR VI	*Ned*
Fructus Sennae	4 g	—
Folium Sennae	12 g	10 g
Fructus Anisi	—	3 g
Fructus Foeniculi	4 g	—
Kalium natrium tartaricum	—	10 g
Manna	18 g	—
Glicerolum	—	10 g
Aqua q.s.ad	100 g	100 g

Se prepară o infuzie din produsele vegetale şi se filtrează, apoi se adaugă manna sau tartrat de sodiu şi potasiu la cald şi se completează cu apă, respectiv cu amestec de glicerol şi apă.

Lichid brun, limpede, cu miros de anason sau fenicul.

Amestecul de 3 p. infuzie de sena compusă şi 1 p. sirop de manna se numeşte hidromel infantil.

K. L. Kaufmann, C. O. Lee (834) au studiat prepararea unui extract fluid, iar E. Geiger (833) propune prepararea unui extract apos moale din frunzele derezinificate cu amestecul de alcool etilic: metanol şi concentrarea pînă se obţine un extract din care 2 g corespund la 1 g

Scanned with OKEN Scanner

produs vegetal. H. Auterhoff (835) propune extracţia cu metanol 70% fără derezinificare şi fără adaos de acid tartric. În cursul concentrării metanolul este eliminat în totalitate.

A. Szabo (669) propune o metodă de control.

Întrebuinţări. Datorită prezenţei senozizilor şi celorlalţi patru glicozizi, în special 8-reinantronglicozidului preparatele de sena au o acţiune purgativă analogă aceleia arătate la aloe, cascara, frangula.

Faţă de celelalte produse cu antrachinone, preparatele de sena sînt preferate căci au o acţiune lentă (5—7 ore de la administrare) lipsită de colici.

Doze: infuzia de 1—2 g produs vegetal administrată seara; doza poate fi mărită pînă la 4 g cînd efectul este mai prompt (3—4 ore), dar pot apărea colici. Pentru a evita apariţia colicilor se recomandă înlocuirea frunzelor cu foliculele sau a infuziei de frunze cu maceratul 12 ore la rece, cînd negrinele nu sînt extrase.

Extractul fluid (1 : 1) se administrează în doze de 2—4 g o dată.

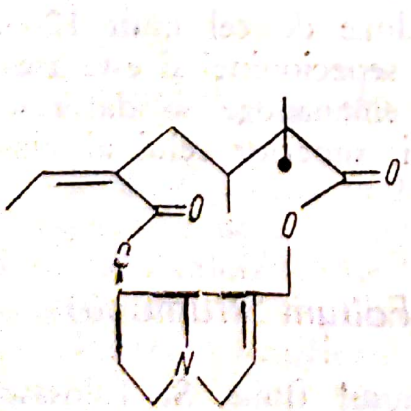
Extractul moale apos (1 p.=3 p. produs vegetal) este folosit în pilule; se administrează în doze de 0,4—1,3 g pe doză.

Extractul uscat (1 p.=5 p. produs vegetal): 0,25—0,70 g pe doză.

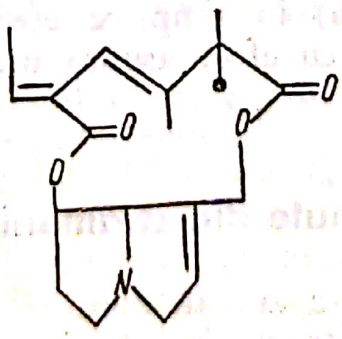
Preparate obţinute din senecio *(Herba Senecionis)*

Din senecio se prepară tinctura. Se folosesc părţile aeriene ale plantei *Senecio vulgaris*, fam. *Compositae, Senecioneae*. Iarba de senecio conţine 0,05—0,10% alcaloizi pirolizidinici cu o structură de diester ciclic derivat prin unirea moleculei unor acizi dicarboxilici (acizii necici) cu o pirolizidină (necina).

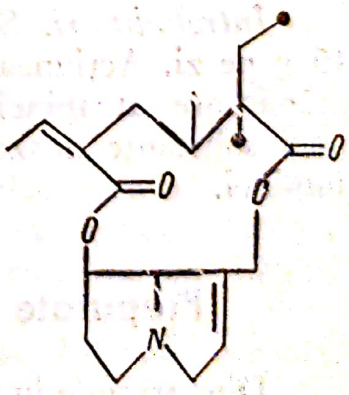
Cei mai importanţi alcaloizi sînt senecionina (CCLXXXVI), senecifilina (CCLXXXVII) şi retrorsina (CCLXXXVIII). Acizii necici co-



CCXXXVI
Senecionina

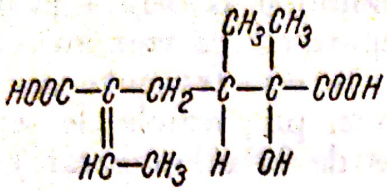


CCLXXXVII
Senecifilina



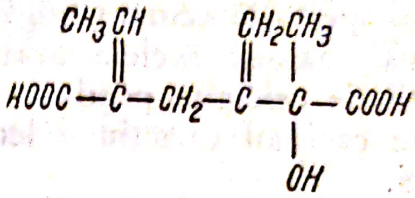
CCLXXXVIII
Retrorsina

respunzători sînt acidul senecic (CCLXXXIX), izosenecifelic (CCXC) şi isatinecic (CCXCI), iar necina este comună la toţi alcaloizii de senecio : retronecina (CCXCII) (7-β-oxi-1-oximetil-Δ^1-dehidro-8-α-pirolizidina).



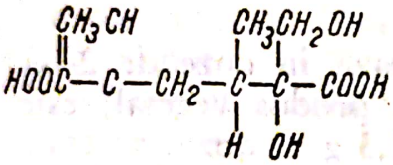
CCLXXXIX

Acidul senecic



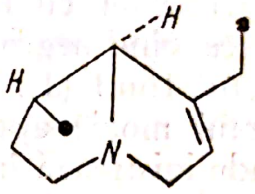
CCXC

Acidul izosenecifelic



CCXCI

Acidul isatinecic



CCXCII

Retronecină

Tinctura de senecio *(Tinctura Senecionis)*

Este oficializată în Ned care o prepară din produsul vegetal luat în proporţie de 20% prin macerare cu alcool diluat.

Se prezintă ca un lichid galben-brun. D=0,905—0,920. La evaporare lasă un reziduu de 2,5%.

Intrebuinţări. Simpaticolitic, emenagog, în doze de cel mult 10—15 g pe zi. Acţiunea simpaticolitică este atribuită senecioninei şi este asemănătoare atropinei (836) în timp ce efeotele emenagoge se datoresc unei substanţe neazotate cu efect asupra uterului, superior celui al histaminei.

Cicuta feie

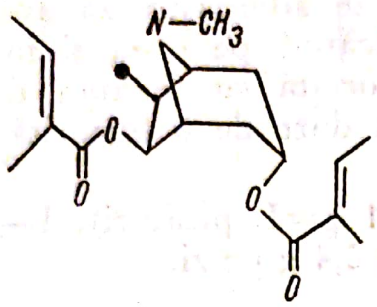
Preparate obţinute din stramoniu *(Folium Stramonii)*

Din stramoniu se prepară tinctura şi extractul fluid. Se folosesc frunzele plantei *Datura Stramonium* L. fam. *Solanaceae, Datureae.*

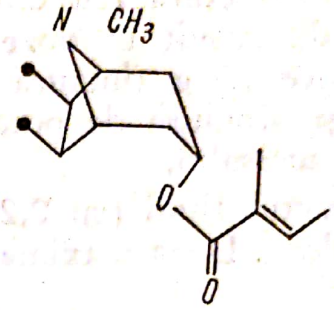
Frunzele de stramoniu conţin 0,20—0,50% alcaloizi; 1,7—7,0% taninuri, flavonoizi.

Scanned with OKEN Scanner

Alcaloizii sînt reprezentaţi de l-hiosciamină (XXIX) atropină (d,l-hiosciamină), scopolamină (XXX), identici cu cei prezenţi în beladona. În afară de aceste substanţe s-au mai izolat alţi alcaloizi tropinici: tigloilmeteloidina (CCXCIII) cu produşii săi de scindare hidrolitică: meteloidina (CCXCIV) şi teloidina; ditigloidioxitropanul cu produsul său de scindare dioxitropanul.



CCXCIII
Tigloilmeteloidina



CCXCIV
eteloidina

Tinctura de stramoniu *(Tinctura Stramonii)*

Este oficializată în Helv V şi BP care o prepară diferit; Helv percolînd cu alcool 70° seminţele degresate cu eter de petrol, în timp ce BP prepară tinctura prin diluarea extractului fluid (din frunze) cu alcool 45° în proporţia de 10% v/v. Tinctura de stramoniu diferă şi în ce priveşte concentraţia în alcaloizi. Helv prevede 0,05%, iar BP 0,025%.

Se prezintă ca un lichid brun-verzui, fluorescent, cu gust amar.

Pentru identificare şi dozare se folosesc reacţiile descrise la tinctura de beladona, luîndu-se în lucru cantităţi corespunzătoare mai mari.

Extractul fluid de stramoniu *(Extractul Stramonii fluidum)*

Este oficializat în BP care îl prepară prin percolarea cu alcool 45° a frunzelor de stramoniu. Soluţia extractivă se concentrează şi după dozarea alcaloizilor se aduce cu alcool 45° la concentraţia de 0,25% alcaloizi exprimaţi în hiosciamină.

Pentru identificare şi determinare cantitativă se folosesc aceleaşi procedee ca şi la tinctura de beladona. F. Gstirner, G. Stein (837); M. Rubin, L. E. Harris (838) şi R.E.A. Frey, C. E. Foster (839) au studiat diferite aspecte privind determinarea cantitativă şi separarea cromatografică a alcaloizilor din frunzele şi seminţele de stramoniu.

Scanned with OKEN Scanner

Intrebuinţări. Datorită conţinutului său apropiat de cel al beladonei şi hiosciamului, preparatele din stramoniu au întrebuinţări asemănătoare preparatelor din beladonă şi hiosciam.

În stramoniu ca şi în hiosciam cantitatea de scopolamină este mai mare decît în beladona, din care cauză produsele din stramoniu au o acţiune depresivă centrală şi hipnotică.

Doze: tinctura (cu 0,025% alcaloizi) se administrează asociată cu tinctura de aconit în doze de X—XX picături pe doză şi în poţiuni antiasmatice (2 g tinctură la 100 ml) asociată cu tinctură de aconit (2 g%) şi bromură de potasiu (15 g%) în doze de o linguriţă poţiune în cursul accesului.

Extractul fluid (cu 0,25% alcaloizi) (1 g=L picături): I—II picături pe doză. Doza maximă: 0,1 g pe doză; 0,4 g pe zi.

Preparate obţinute din strofant *(Semen Strophanthi)*

Din strofant se prepară tinctura. Se folosesc seminţele plantei *Strophanthus* Kombe Oliver, fam. *Apocinaceae, Echitoideae, Echitideae.* Seminţele de strofant conţin 2—10% glicozizi aparţinînd la diferite grupe:

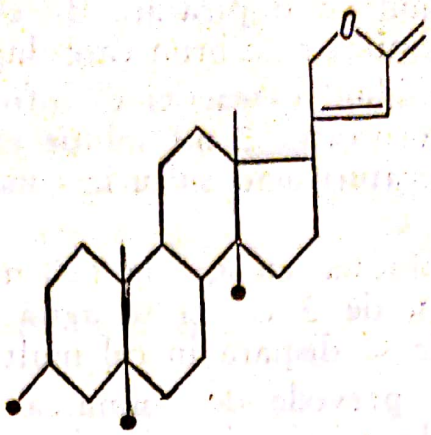
— glicozide ale strofantidinei (X): K-strofantozidul, K-strofantina-β; cimarina; gluco-erisimozidul; erisimozidul şi helveticozidul.

K-strofantozidul	strofantidină + strofantotrioză
K-strofantina-β	strofantidină + strofantobioză
Cimarina	strofantidină + D-cimaroză
Erisimozidul	strofantidină + D-digitoxoză + D-glucoză
Helveticozidul	strofantidină + D-diginoză

— glicozide ale strofantidolului (CVIII): K-strofantol-β, cimarol, erisimol, elveticosol.

Cimarol	strofantidol + D-cimaroză
Erisimol	strofantidol + D-digitoxoză + D-glucoză

Scanned with OKEN Scanner



CCXCV

Periplogenina

— glicozide ale periplogeninei (CCXCV): hemicimarina, periplocimarina.

Hemicimarina — periplogenină + D-digitaloză

Periplocimarină — periplogenină + D-cimaroză

— glicozide ale allo-periplogeninei (izomer optic al periplogeninei).

În afară de glicozide mai conţin: trigonelină, enzime, ulei gras (34%) rezine, proteine.

Tinctura de strofant (*Tinctura Strophanthi*)

Este oficializată în FR VII, Sov, Hung, Helv V, Ital, Ned care o prepară din seminţele degresate cu benzină (FR, Helv V) sau eter de petrol, luate în proporţie de 10% prin percolare cu alcool 70° cu excepţia Helv V care în prealabil prepară un extract uscat cu alcool, pe care îl dozează şi îl dizolvă în alcool 50° în cantitatea necesară obţinerii unei tincturi cu 2 g% glicozide, în timp ce FR o aduce la 0,3 g%. Ned aduce tinctura la un conţinut de numai 0,5 g% glicozide. Sov determină activitatea biologic şi aduce produsul la 200 U.B. (unităţi broască) respectiv 26 U.P. (unităţi pisică).

Tinctura de strofant se prezintă ca un lichid limpede galben, cu gust foarte amar şi miros neplăcut caracteristic.

Pentru identificare reziduul la evaporare a 0,5 ml tinctură se dizolvă în cîteva picături de acid sulfuric diluat şi se tratează cu 10 picături acid sulfuric; apare în cîteva minute o coloraţie verde (FR).

Scanned with OKEN Scanner

Ital tratează reziduul cu o picătură de clorură ferică şi acid sulfuric cînd apare un precipitat roşu-brun care după 1—2 ore devine verde.

Helv V dizolvă reziduul extracţiei cloroformice de la determinarea cantitativă în 10 ml cloroform; 2 ml soluţie se tratează cu 2 ml anhidridă acetică şi 2—3 picături acid sulfuric concentrat; apare o coloraţie verde-intens.

1 ml tinctură se diluează cu apă la 100 ml într-un cilindru gradat de 150 ml cu diametrul de 3 cm şi se agită puternic. Se formează o spumă slabă care trebuie să dispară în cel mult o jumătate de oră (FR).

Pentru dozare FR prevede determinarea dozei minime, care prin perfuzie lentă, opreşte la cobai inima în sistolă, comparativ cu un etalon de strofantină G.

Activitatea corespunzătoare la 0,02 mg standard constituie unitatea internaţională. Pentru determinare tinctura se diluează (1 : 250) cu soluţie izotonică de clorură de sodiu. Standardul de strofantină se dizolvă în alcool 25° şi se diluează cu soluţie izotonică de clorură de sodiu la concentraţia 1,75 mg%.

Se calculează raportul dintre standard şi proba de cercetat, precum şi eroarea care nu trebuie să depăşească $\pm 20\%$.

Sov determină activitatea biologică pe broască şi pe pisică faţă de un etalon de strofantină G cu o activitate de 50 000 U.B. şi 7 700 U.P./g. Înainte de determinare soluţiile etalon şi probă sînt diluate astfel ca să conţină 1 : 20 000 strofantin la determinarea pe broască şi 1 : 100 000 la determinarea pe pisică.

Se determină doza mortală medie a soluţiei exprimată în ml/kg greutate şi se calculează activitatea preparatului comparativ cu standardul.

Helv extrage cu cloroform glicozidele din tinctura defecată cu acetat de plumb, debarasată de excesul de plumb cu sulfat de sodiu şi supusă încălzirii cu acid sulfuric diluat pentru hidrolizarea glicozidelor. Hidroliza este completă cînd produsul nu mai are gust amar. Soluţia cloroformică corespunzătoare la 40 ml tinctură se evaporă şi reziduul se determină gravimetric. Rezultatul se multiplică cu 2,158.

Ned determină glicozidele colorimetric astfel: 5 g tinctură se diluează cu 9 ml apă şi se aduce la 50 ml cu un amestec de alcool : apă (25 : 75). 10 ml din soluţie se menţin o oră în fierbere în prezenţa a 1 ml acid clorhidric diluat (la reflux). Se neutralizează prin refrigerent cu aproximativ 1 ml soluţie de hidroxid de sodiu 10% şi se aduce soluţia în balon cotat de 25 ml cu amestecul de alcool : apă; 5 ml din această soluţie se aduce în balon cotat de 25 ml cu 9 ml alcool concentrat, 5 ml acid dinitrobenzoic, 2 ml soluţie de hidroxid de sodiu N şi apă

Scanned with OKEN Scanner

pînă la semn. După 10 minute se determină extincţia la filtru 550 nm, se compară cu un etalon preparat din 0,04 g% strofantidină supusă aceluiaşi tratament, iar rezultatul obţinut se multiplică cu 2,111 pentru a obţine concentraţia în strofantozid în 0,2 g tinctură.

Datorită instabilităţii sale tinctura de strofant trebuie conservată ferit de lumină şi să se prepare în cantităţi mici. Sov prevede reanalizarea după un an.

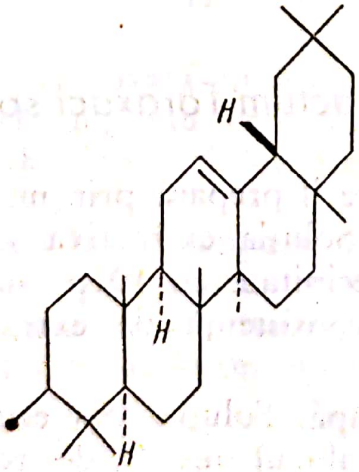
Întrebuinţări. Tinctura de strofant prezintă acţiune de tip digitalic care se instalează imediat, dar durează foarte puţin, de aceea se recomandă ca tratamentul strofantinic să preceadă pe cel digitalic. Tinctura de strofant creşte tonusul miocardului şi readuce la normal forţa de contracţie diminuată a fibrelor miocardului.

Doze: tinctura de strofant se administrează în insuficienţă cardiacă în doze de 0,5—1,5 g sub formă de picături.

Păpădie

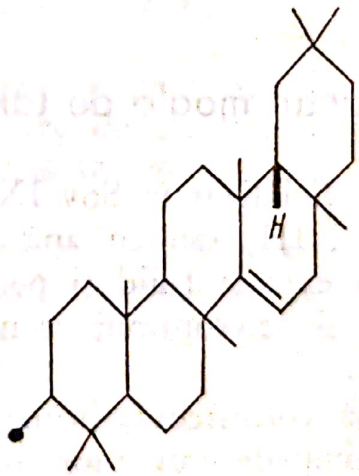
Preparate obţinute din taraxacum *(Radix Taraxaci)*

Din taraxacum se prepară extractul fluid şi moale. Se folosesc rădăcinile plantei *Taraxacum officinale* (L) Wiggers, fam. *Compositae, Cicorieae, Crepideae.* Rădăcinile de taraxacum conţin alcooli triterpenici [β-amirina (CCXCVI), taraxerolul (CCXCVII), α şi β-taraxasterolul



CCXCVI

β-*Amirina*

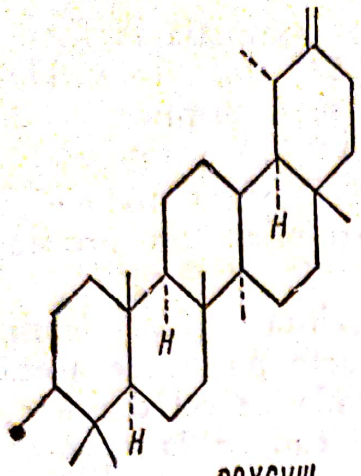


CCXCVII

Taraxerolul

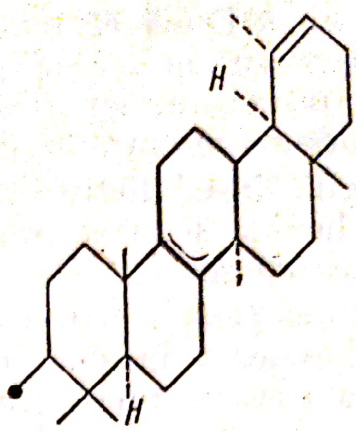
(CCXCVIII) şi ψ-taraxasterolul (CCXCIX), steroli (β-sitosterina, stigmasterina şi cluitianolul), vitamine (A, B, C şi D) şi 24—40% inulină (un fructosan) şi un principiu amar (taraxacina)].

Scanned with OKEN Scanner



CCXCVIII

Taraxasterolul α şi β



CCXCIX

Taraxasterolul

Extractul fluid de taraxacum (*Extractum Taraxaci fluidum*)

Este oficializat în NF care îl prepară prin percolarea cu alcool diluat a produsului vegetal umectat cu amestecul de glicerol : apă : alcool (1 : 5 : 4). În primele 85 p. se dizolvă extractul moale obţinut prin concentrarea restului de percolate şi se aduce cu alcool diluat la 100 p.

Este un lichid roşu-brun.

Extractul moale de taraxacum (*Extractum Taraxaci spissum*)

Este oficializat în Sov IX şi Pol III care îl prepară prin macerare cu apă (Pol III) sau cu apă cloroformată. Soluţia extractivă se concentrează la extract fluid şi pectinele sînt precipitate cu 10 p. alcool, sînt separate şi se continuă concentrarea la consistenţă de extract moale (Pol III).

Masă consistentă, brună, solubilă în apă. Soluţia 1% este galben-brună, limpede sau uşor tulbure (sub etalonul nr. 2 de tulbureală) (Sov IX) şi nu trebuie să se tulbure sau să precipite imediat la adăugare de 5% alcool.

Întrebuinţări. Ca tonic amar, coleretic şi colagog, diuretic şi diaforetic asociat cu alte medicamente.

Doze: extractul fluid: 2—6 g pe doză.

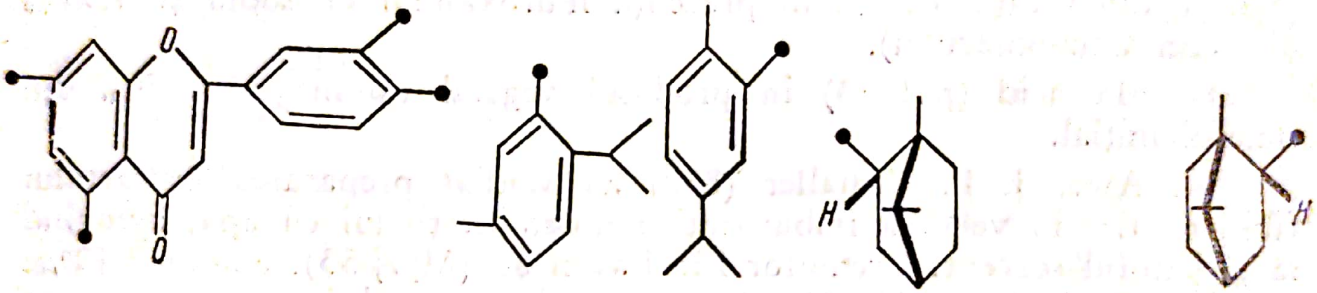
Extractul moale: 0,70—2,00 g pe doză.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate obţinute din tim *(Herba Thymi)*

Din tim se prepară tinctura, extractul fluid şi concentratul de tim. Se folosesc părţile aeriene înflorite ale plantei *Thymus vulgaris* L. fam. *Labiatae, Stachieae, Thymineae*. Ceh foloseşte herba serpylli. Iarba de tim conţine 0,9—2,6% ulei volatil. FR prevede 1 ml% ulei volatil. În afară de uleiul volatil mai conţine: flavonoizi (luteolina) (CCC), vitamine (B_1, C), acid ursolic (CX) şi oleanic (CXI), taninuri.

Uleiul volatil conţine 20—40% timol (CCCI), 13—59% carvacrol (CCCII) şi un al treilea fenol neidentificat; o terpenă levogiră; timen, β-pinen, canfen, cariofilen, 16% p-cimen şi 7—8% borneol (CCCIII).



CCC *Luteolina* — CCCI *Timolul* — CCCII *Carvacrolul* — CCCIII (+)-(−)-*Borneolul*

Tinctura de tim *(Tinctura Thymi)*

Este oficializată în Hung şi Jug. Se prepară prin percolare cu alcool 25° (Hung) sau prin macerare cu amestec de glicerol : alcool : apă (10 : 32 : 58) (Jug). Cantitatea de produs vegetal variază de la 20% (Jug) la 33% (Hung).

Este un lichid limpede, roşu-brun, cu miros şi gust aromat de tim. D = 0,980—1,000. Cu un volum egal de apă dă amestec limpede. La evaporare lasă un reziduu de 4% (Hung) sau 11,5—12,5% (Jug), deoarece în ultimul caz în reziduu se află şi glicerolul.

Extractul fluid de tim *(Extractum Thymi fluidum)*

Este oficializat în FR, Sov, Pol, Ceh, DAB/D, DAB/F, Helv, ÖAB. Pentru preparare se folosesc diferite formule prin care se urmăreşte obţinerea unui extract fluid bogat în componentele active, stabil şi miscibil cu apa. Deoarece componenta principală este uleiul volatil se face obişnuit o primă percolare cu alcool mai concentrat (384) în prezenţa

glicerolului şi se continuă percolarea cu alcool mai diluat. În unele farmacopee (Sov, Pol, Helv) se neutralizează aciditatea produsului vegetal cu hidroxid de sodiu şi se alcalinizează în vederea măririi randamentelor de extracţie — H. Mühlemann (848) şi H. El. Shibini (849) arată că este preferabil ca produsul vegetal să fie introdus în percolator, fără umectare şi îmbibare.

H. Broda (850) atrage atenţia asupra importanţei folosirii în extracţie a hidroxidului de sodiu şi îndeosebi a respectării concentraţiei care prezintă o valoare critică în jur de 0,10% cînd se realizează un pH în jur de 9 (851).

Aceşti autori arată că adaosul de glicerol măreşte uşor randamentul de extracţie care însă rămîne inferior celui realizat în mediu alcalin (3,37% timol faţă 4,25% în prezenţa hidroxidului de sodiu şi 4,05% în prezenţa amoniacului).

La pH acid (pH=3) în produsul vegetal rămîne 53—97% din timolul iniţial.

W. Awe, J. Fr. Schaller (852) au studiat prepararea extractului fluid de tim în vederea îmbunătăţirii miscibilităţii lui cu apă, ajungînd la următorul solvent: Cremofor El: Tween 80 (Myrj-53): amoniac 10%: alcool : apă (5 : 5 : 5 : 35 : 50). Cu acest solvent se obţine un randament de 50% din uleiul volatil din produsul vegetal, iar extractul fluid se amestecă fără tulbureală cu sirop de zahăr sau cu apă.

Alte studii asupra preparării extractului de tim au mai fost făcute de P. H. List, G. Büchner, P. Luft (853) şi E. Balg, F. Gstirner (854).

FR umectează 100 g produs vegetal cu un amestec de 40 g alcool, 40 g apă şi 20 g glicerol şi percolează cu amestec de 20 g alcool şi 80 g apă, 80 g extract care se separă.

Percolarea se continuă pînă se obţin încă 200 g percolat care se concentrează la 20 g prin evaporare sub presiune redusă şi se amestecă cu primul percolat.

La fel procedează ÖAB şi Helv care folosesc acelaşi amestec, dar după ce separă 95 p. şi determină aciditatea în modul următor: 1 ml se diluează cu 50 ml apă, se adaugă 3—5 picături de fenolftaleină şi se titrează cu soluţie 0,1 N de hidroxid de sodiu, se adaugă la percolat jumătatea cantităţii de hidroxid de sodiu necesară neutralizării şi se completează la 100 ml. Sov adaugă 10% glicerol la amestecul de alcool : apă şi cantitatea corespunzătoare de hidroxid de sodiu pentru a neutraliza aciditatea produsului vegetal fără a indica cantităţile şi modul de lucru. Pol foloseşte un amestec format din alcool : glicerol : apă (19 : 10 : 22) cu care umectează 100 p. produs vegetal şi un amestec format din alcool : apă (40 : 245) şi cantitatea necesară de soluţie de hidroxid de sodiu cu care percolează produsul vegetal.

Scanned with OKEN Scanner

DAB/D percolează fără umectare prealabilă 50 g produs vegetal cu 50 g alcool 70° și continuă apoi percolarea cu apă pînă se realizează 100 g extract fluid. DAB/D prevede și un extract de tim diluat care conține 0,02% timol. DAB/F extrage 100 g produs vegetal neumectat în prealabil, prin percolare cu 250 g amestec de amoniac 10% : glicerol : alcool 90° : apă (1 : 20 : 70 : 109), percolatul este adus apoi la 100 p. prin concentrare la presiune redusă.

Ceh recomandă percolarea după următoarea schemă:

Drogul se împarte în trei părți

500 g	325 g	175 g
se umectează cu:		
50 g glicerol	30 g glicerol	20 g glicerol
200 g alcool	130 g I b	70 II b
se percolează cu:		
alcool 25°	1370 g I c	II c
se colectează:		
175 (I a)	*325 (II a)*	*500 (III a)*
130 (I b)	70 (II b)	
1370 (I c)	restul (II c)	

Se amestecă porțiunile I a, II a și III a și se filtrează.

Menționăm că Ceh folosește *Herba serpylii* în loc de *Herba thymi*, prevăzînd că extractul se eliberează în locul extractului fluid de tim.

Extractul fluid de tim este un lichid limpede, roșu-brun, cu miros și gust aromat de tim. Dependent de formula de preparare, densitatea, reziduul la evaporare și concentrația alcoolică variază de la o farmacopee la alta: D=0,975—0,985 (DAB/D); 1,010—1,030 (Ceh, Pol); 1,050—1,070 (ÖAB). Reziduul la evaporare: 9—10% (Pol); 12% (Ceh). Reziduul la calcinare: 0,80—0,90% (Pol). Concentrația alcoolică: 27% g/g=32,8° (FR); 20—23° (Pol); 28° (DAB/D); 27—30° (DAB/F); 18% g/g=21,1° (Ceh); 33° (ÖAB); 16° (Sov). Glicerol 6% (Ceh).

Pentru identificare FR extrage 10 g extract cu 8 ml eter, reziduul eteric se tratează cu 1 ml formaldehidă și se suprapune peste 2 ml acid sulfuric; apare un inel roșu-brun (FR, Sov, ÖAB);

10 g extract fluid se extrage cu 8 ml eter, reziduul eteric se dizolvă în 1 ml acid acetic, se adaugă șase picături de acid sulfuric și o picătură de acid azotic; apare o coloratie roșie-vișinie care trece în portocaliu (FR, Sov, ÖAB);

— soluția 20% în apă trebuie să fie acidă la turnesol (Helv);

— soluția 1 : 50 se colorează în verde-brun și depune un precipitat floconos cu 0,10 ml soluție clorură ferică DAB/F);

Scanned with OKEN Scanner

— DAB/D efectuează identificarea după separarea cromatografică pe Kiselgel G, folosind pentru probă extractul pentanic obţinut prin agitarea de volume egale extract fluid şi pentan, iar ca solvent de developare, ametecul de benzol : acetat de etil (95 : 5). Placa uscată la 20°C este pulverizată succesiv cu soluţie de 4-aminoantipirină 2%; soluţie 8% de fericianură de potasiu şi soluţie concentrată de amoniac. Apare un spot roşu cu RF=0,30—0,50 identic cu al etalonului constituit din soluţie cloroformică de timol 0,20 g%.

E. Gabel, K. H. Müller, I. Schoknecht (855) propun cromatografierea pe Kieselgel G folosind un amestec de cloroform : piridină : benzol (65 : 5 : 30). Revelarea se face ca mai sus.

Pentru determinarea cantitativă, DAB/D distilă 20 g extract fluid diluat cu 10 ml şi colectează distilatul într-un balon cotat de 50 ml pe 15 ml alcool. Se mai adaugă reziduului 5 ml apă şi se aduce cu apă la 50 ml. 3 ml din amestec se aduc într-o pîlnie de separare cu 2ml alcool 50°, 45 ml apă, 10 picături amoniac 6 N şi 1 ml soluţie 2% 4-aminoantipirină. Se agită, se adaugă 4 ml soluţie 2% fericianură de potasiu şi amestecul se extrage cu 25 : 25 : 25 : 10 ml cloroform. Extractele cloroformice sînt reunite şi aduse cu cloroform la 100 ml. Se determină extincţia la F.S.=455 nm (E_1) şi se compară cu extincţia soluţiei etalon (E_2) preparată astfel: 0,1 g timol se dizolvă în 100 ml alcool, 25 ml soluţie se amestecă cu 15 ml alcool şi se aduce la 100 ml cu apă. 3 ml din soluţia etalon se prelucrează la fel ca şi proba şi aplică formula: A=fenoli volatili % calculaţi ca timol şi pe substanţa uscată la 105°

$$A = \frac{E_1 \cdot 300}{G\,(100-a)\,E_2}$$

în care:

a=este pierderea la uscare

G=cantitatea de extract, în grame

DAB/F determină gravimetric timolul antrenat prin distilare din extractul fluid. 30 g extract fluid se amestecă cu 100 ml apă şi 5 ml acid sulfuric 3 N şi se distilă pînă ce frontul de condensare în refrigerent ajunge în partea inferioară a acestuia. Distilatul este adus în pîlnie de separare cu 100 ml soluţie saturată de sulfat de amoniu şi se extrage de 3 ori cu cîte 20 ml pentan. Extractul pentanic este anhidrizat pe sulfat de sodiu uscat şi evaporat la 40°. Reziduul se cîntăreşte.

Extractul fluid de tim trebuie să conţină cel puţin 0,18% ulei volatil (DAB/F) sau 0,25—0,40 g% fenoli antrenaţi cu vapori de apă calculaţi ca timol ($C_{10}H_{14}O$ gr. mol. 150,2) şi pe substanţă uscată la 105°.

E. Gabel, Kh. Müller, I. Schoknecht (855) propun o metodă colorimetrică bazată pe reacţia Emerson (formarea unui produs de conden-

Scanned with OKEN Scanner

sare colorat în roşu, cu 4-aminoantipirină şi fericianură de potasiu în soluţie alcalină). Colorantul se extrage în cloroform cu culoare portocalie a cărei extracţie variază pentru timol $E_{1\,cm}^{190}$ la F.S. 450 nm=77,7, iar pentru carvacrol =76,7. Valorile găsite sînt mai mici decît cele obţinute cu metoda din DAB/D cu 5—12%, dar mai mari cu 21—34% faţă de acelea obţinute după metoda Pfeifer şi Manns (1957).

Concentratul de tim *(Diluendum Thymi) (Concentratum Thymi)*

Este oficializat în Nord, care îl prepară prin percolarea a 50 g iarbă de tim macerată trei ore cu 25 g amestec de alcool : apă (1 : 2).

Se trece în percolator şi se colectează 80 p. percolat, restul de percolat (150 p.) se concentrează la 20 p. şi se amestecă cu percolatul iniţial.

Concentratul de tim este un lichid roşu-brun, cu miros puternic de tim.

Pentru identificare şi dozare se pot aplica procedeele descrise la extractul fluid.

Întrebuinţări. Datorită uleiului volatil preparatele de tim au acţiune diaforetică, diuretică, sialagogă, coleretică, antihelmintică şi antiseptică intestinală. Tot datorită uleiului volatil, este un calmant al centrului tusei.

Preparatele de tim se utilizează ca stomahic-aromatic, calmant în tusea convulsivă şi în tusea astmatică, la anorexia anemicilor, în dispepsiile uşoare şi în tratamentul enterocolitelor, în inflamaţii uretro-vezicale provocate de calculoze.

Doze: extractul fluid: 1—2 g pe zi în poţiuni 1—2%. Se pot administra şi cantităţi mai mari pînă la 15 g pe zi).

Tinctura: se administrează în doze de 2,5—3,0 g de 2—3 ori pe zi.

Concentratul de tim se administrează sub formă de poţiuni, dînd cu apa şi siropul, amestecuri limpezi; 1 g concentrat corespunde la 0,5 g extract fluid.

Preparate obţinute din tormentila *(Rhizoma Tormentillae)*

Din tormentila se prepară tinctura şi extractul uscat. Se folosesc rizomii plantei *Potentila Tormentilla* Neck, fam. *Rosaceae, Potentileeae, Potentillineae.* Rizomii de tormentila conţin taninuri (14—22%) care prin fuziune alcalină dau floroglucina, acid protocatehic şi pirocatehic, iar prin hidroliză acidă dau acid galic.

Mai conţin acid chinovic (LXXVII) şi un glicozid: tormentilina.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de tormentila (*Tinctura Tormentillae*)

Este oficializată în Ceh, Pol, Sov IX, Hung, Jug, Helv V, ÖAB care o prepară din produsul vegetal luat în proporţie de 20% prin macerare (Jug, ÖAB) sau percolare (Ceh, Pol, Hung, Helv V) cu alcool 40° (Sov IX, Hung) sau alcool 70° (celelalte farmacopee).

Sov IX aduce tinctura la titru de 3,0—4,5% substanţe tanante. Pol prevede 3%, Jug: 2,5%, iar ÖAB prevede dozarea limitativă.

Tinctura de tormentila este un lichid transparent, roşu-sînge, cu miros slab aromatic, cu gust astringent şi reacţie acidă. D=0,910—0,920 (Ceh, ÖAB, Pol); 0,905—0,930 (Jug). La evaporare lasă un reziduu de 4,5% (Ceh); 5,5—7,0% (Pol); 7,5% (Helv V). Pol prevede şi reziduul la calcinare: 0,08—0,10%.

Concentraţia alcoolică variază după farmacopee: 54%=62° (Ceh); 65—69° (Pol); 55—57%=63—65° (Jug); 65° (ÖAB).

Pentru identificare se diluează o picătură tinctură în 10 ml apă şi se tratează cu o picătură de soluţie de clorură ferică; apare o coloraţie albastră-verde. ÖAB prevede şi o limită: 10 ml amestec 1 : 400 trebuie să se coloreze în verde-oliv cu o picătură de soluţie clorură ferică.

Pentru dozare Sov IX face o diluţie 5 : 40 cu alcool 40°; în 5 ml soluţie se dozează taninul oxidimetric cu permanganat de potasiu în prezenţa soluţiei de indigo-carmin în acid sulfuric pînă la virajul portocaliu.

Jug aduce la sicitate 15 g tinctură, reziduul se ia cu 30 g alcool 96° şi se filtrează 20 g (=10 g tinctură). Aceasta se agită cu 70 g eter şi amestecul se extrage cu 20 : 10 : 5 : 5 ml apă. Soluţiile apoase se reunesc, se evaporă la 15 ml şi după răcire se acidulează cu 10 picături acid clorhidric diluat. Se filtrează prin filtru cu D=9 cm, se spală filtrul cu 15 ml apă, soluţia filtrată se aduce la sicitate şi reziduul se cîntăreşte.

ÖAB tratează 3 ml soluţie 10% în apă, cu 3 ml acetat de sodiu 16,6% şi 1,3 ml soluţie acetat de plumb 2%. Soluţia este încălzită 3 minute pe baie şi după 30 de minute se filtrează. 2 ml filtrat tratat cu 0,10 ml soluţie de acetat de plumb se încălzeşte pe baie 3 minute. În 5 minute trebuie să apară o tulbureală.

Extractul uscat de Tormentila (*Extractum Tormentillae siccum*)

Este oficializat în Pol III şi Jug II care îl prepară prin dublă macerare: 24 de ore cu 500 ml apă, apoi încă 24 de ore cu 250 ml apă.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţiile extractive sînt filtrate, concentrate la 200 g şi filtrate apoi din nou. Jug adaugă în această fază 100 g alcool şi filtrează. Soluţia este apoi adusă la sicitate sub presiune redusă la o temperatură sub 50°. Extractul uscat se aduce la concentraţia de 30% (Pol III) sau 5% (Jug II) tanin.

Este o pulbere roşie cu gust astringent care la uscare pierde 5% umiditate (Jug II) sau 10% (Pol III). Preparatul defecat cu alcool dă soluţii 10% limpezi la cald, care însă la rece se tulbură. 5 ml din această soluţie trebuie să se clarifice la adăugare de 2 ml alcool. Pol III prevede şi reziduul la calcinare: 3,8—4,2%.

Pentru identificare şi determinarea taninului se prevăd aceleaşi procedee ca şi la tinctură.

Pentru realizarea de extracte uscate corespunzătoare, este necesar ca produsul vegetal să cedeze prin turboextracţie 13—14% extractiv (337).

Întrebuinţări. Astringent prin precipitarea proteinelor din conţinutul intestinal, care nu mai intră în putrefacţie, avînd astfel efecte antidiareice. Se recomandă în enterite de natură infecţioasă. Se mai întrebuinţează ca hemostatic în gingivite şi calmant în dureri hemoroidale.

Doze: tinctura: 2,5 g pe doză, extern în gingivite 5%.

Extractul uscat: 0,3 g pe doză, extern: concentraţia uzuală 2—5%.

Preparate obţinute din trifoi *(Folium Menyanthidis)*

Din trifoi se prepară extractul fluid şi extractul moale. Intră şi în compoziţia tincturii amare în proporţie de 2% (Jug, Pol, Ceh), 5% (FR VII, OAB), 6% (Hung, Sov). Se folosesc frunzele plantei *Menyanthes trifoliata* L. fam. *Menyantheae*. Frunzele de trifoi de baltă conţin: trifolină (un trifoliozid echivalent cu 3-galactozid-camferol), loganină (CCXIV) (un glicozid amar identic cu meliatina), gentianina (CLV), (un alcaloid prezent şi în genţiana), o substanţă amară glicozidică: meniantina care la hidroliză dă fructoză şi meniantol.

Extractul fluid de trifoi
Extractum Trifolli fluidum *(Extractum Menynthidis fluidum)*

Este oficializat în Ceh II care îl prepară prin percolare cu alcool 45% (=53°).

Se prezintă ca un lichid limpede, brun-închis, cu miros slab caracteristic şi gust foarte amar. D=1,05—1,10. La evaporare lasă 25% reziduu.

Pentru identificare se poate folosi procedeul indicat la extractul moale de trifoi.

Scanned with OKEN Scanner

Indicele de amăreală: 1 g se diluează cu 100 ml apă; 10 ml se aduc la 200 ml cu apă potabilă. 10 ml din această soluţie trebuie să mai prezinte încă gust amar.

Extractul moale de trifoi *(Extractum Menyanthidis spissum)*

Este oficializat în Sov IX şi Pol III care îl prepară prin extracţie cu apă fierbinte (Sov) sau cu alcool 12% (Pol).

Se prezintă ca o masă brună-închis, cu miros slab caracteristic şi gust foarte amar; solubilă în apă cu care dă o soluţie tulbure. 10 ml soluţie 10% nu trebuie să se tulbure la tratare cu 5 ml alcool.

Pentru identificare se fierb 2—3 g extract moale cu un volum egal de acid sulfuric; se degajă un miros aromatic (meniantol).

Întrebuinţări: tonic amar-eupeptic, în diferite forme de dispepsie.

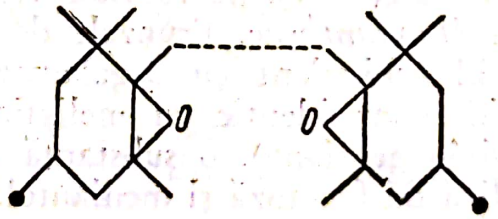
Doze: extractul fluid: 1—1,5 g pe doză.

Extractul moale: 0,3—1 g pe doză.

Preparate obţinute din urzică *(Herba Urticae)*

Din urtica se prepară extractul fluid. Se folosesc părţile aeriene ale plantei *Urtica dioica* L., fam *Uriticaceae Urereae.*

Iarba de urtica conţine substanţe azotoase; toţi aminoacizii esenţiali: amine (acetilcolina, histamina; 5-oxitriptamina în perii urticanţi); glucide (mono-, di, şi trizaharide); colorfilă, fitol, protoporfirina; carotenoide (β-caroten, xantofilă, licopen, violaxatină (CCCIV); vitamina (B_2, C, K, acid folic).



CCCIV

Violaxantina

Extractul fluid de urzică *(Extractum Urticae fluidum)*

Este oficializat în Sov IX care-l prepară prin extracţia cu alcool 50°.

Se prezintă ca un lichid limpede, brun, cu nuanţă verzuie, gust uşor amar. D=0,995. La evaporare lasă un reziduu de 7%. Conţinut în alcool 41°.

Pentru identificare se extrag 5 ml extract fluid cu 5 ml cloroform. Stratul cloroformic se colorează în verde-închis.

Scanned with OKEN Scanner

Intrebuinţări. Astringent în enterite mucomembranoase, enterite acute şi cronice, în diaree ale tuberculoşilor. Depurativ.

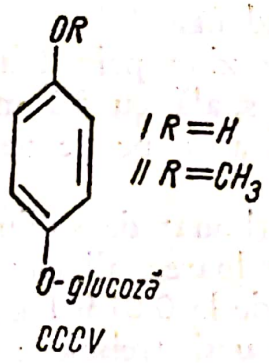
A. Restellini (856) recomandă infuzia 5—10%, decoctul 3—5% şi alcoolatura din planta proaspătă 50% cu alcool 70° în doze de o lingură infuzie sau decoct la 1—3 ore sau II—V picături alcoolatură în dizenterii, enterocolite.

Ca depurativ, cîte 1 pahar de decoct dimineaţa sau V—X picături alcoolatura de 2—4 ori pe zi, 5—15 zile pe lună.

Extractul fluid: 2—5 g pe zi.

Preparate obţinute din uva-ursi *(Folia Uva-ursi)*

Din uva-ursi se prepară extractul fluid şi decoctul. Se folosesc frunzele plantei *Arctostaphylor Uva-ursi* Spreng, fam. *Ericaceae, Arbuteae* (sin. *Arbutus Uva-ursi* L). Frunzele de uva-ursi conţin 5—12% glicozide hidrochinonice (arbutina şi metilarbutina) (CCCV), 0,5—1% deri-



CCCV

Arbutina (I) şi Metilarbutina (II)

vaţi triterpenici (acidul ursolic (CX), uvaolul), 1—6—4,3% flavonoide (izoquercitrina, hiperina) şi 7—19% taninuri de tip pirogalic.

Arbutina se scindează în glucoză şi hidrochinonă; metilarbutina se scindează în glucoză şi metilhidrochinonă.

Extractul fluid de uva-ursi *(Extractum Uva-ursi fluidum)*

Este oficializat în Jap care prepară o infuzie cu apă fierbinte, îndepărtînd astfel o parte din taninuri care sînt mai greu solubile în apă decît în alcool 70° (857) şi se concentrează la extract fluid 1 : 1.

G. Weisflog, J. Büchi (858) propun pentru menţinerea arbutinei nemodificată în produsul vegetal stabilizarea frunzelor proaspete în vapori de alcool sub presiune. Rezultate satisfăcătoare se obţin şi prin uscare la umbră la 18—25°. Încălzirea la 55° în dulapuri uscătoare cauzează dedublări în proporţie de 30%.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul fluid de uva-ursi se prezintă ca un lichid limpede roşu-brun-închis, cu gust amar şi astringent.

L. M. Parks, C. O. Lee (859) arată că sedimentul extractelor fluide din preparate cu produs vegetal nestabilizat conţine acid elagic. Autorii propun încălzirea la 110°, 30 de minute, în trei zile consecutive, după care se procedează la extracţie. Conţinutul în arbutină a acestui extract este uşor scăzut.

La diluare cu zece părţi apă se formează o soluţie limpede.

Pentru dozarea arbutinei se foloseşte metoda iodometrică propusă de L. Zechner (860). 10 ml extract se diluează la 150 ml şi se defecă cu 50 ml soluţie de acetat de plumb. Excesul de ioni de plumb este îndepărtat prin tratarea unei părţi alicote de 150 ml cu 3,5 g bicarbonat de sodiu. Se filtrează şi 125 ml extract măsuraţi se agită în trei rînduri cu cîte 30 ml eter care se separă. 50 ml soluţie se fierb la reflux cu 50 ml soluţie 20% acid sulfuric. Prin această operaţie arbutina este scindată şi hidrochinona eliberată. Pentru că în cursul încălzirii parte din hidrochinonă a trecut în chinonă, aceasta se reduce cu hidrogen născînd; pentru aceasta se adaugă 1;5 g pulbere de zinc şi după cinci minute se separă excesul de zinc prin filtrare prin filtru umectat cu apă (D= 9 cm). Filtrul se spală cu 50 ml apă, se adaugă soluţie de hidroxid de sodiu 20% pînă aproape de neutralizare şi se neutralizează cu bicarbonat de sodiu.

Se mai adaugă 1 g bicarbonat de sodiu şi se titrează cu iod 0,1 N (indicator amidon) pînă ce culoarea albastră se menţine 1 minut.

1 ml iod 0,1 N corespunde la 0,01361 g arbutină.

Extractul fluid de uva-ursi trebuie să conţină 3% g/v arbutină (gr. mol. 272,26).

A. Oberhard, E. Katz (861) precum şi R. Freundweiler (862) propun prepararea unui extract uscat cu 20% arbutină şi 45% tanin.

Pentru dozarea arbutinei s-au mai propus metode polarimetrice (861) (864) şi o metodă colorimetrică (865), ultima bazată pe coloraţia albastră dată de arbutină cu acidul fosfolibdic.

Decoctul de uva-ursi *(Decoctum Uva-ursi)*

I. Zechner (866) studiind soluţiile extractive apoase din uva-ursi conchide că încălzirea conduce la degradarea arbutinei şi recomnadă macerarea. G. Weisflog şi J. Büchi (867) recomandă dimpotrivă decocţia, deoarece descompunerea glicozidelor are loc abia la 150°. R. Freundweiler (857) şi G. Gruble (868) atrag atenţia asupra importanţei fineţei pulberii de produs vegetal (sita IV). Ei recomandă decoctul 10% în care se regăseşte 93% din arbutină.

Scanned with OKEN Scanner

Frunzele sînt coriace şi acoperite cu un strat ceros, de aceea se recomandă umectarea în prealabil cu alcool, apoi extracţia prin decocţie. Macerarea este contraindicată, deoarece în aceste condiţii, arbutaza hidrolizează arbutina la hidrochinonă şi glucoză.

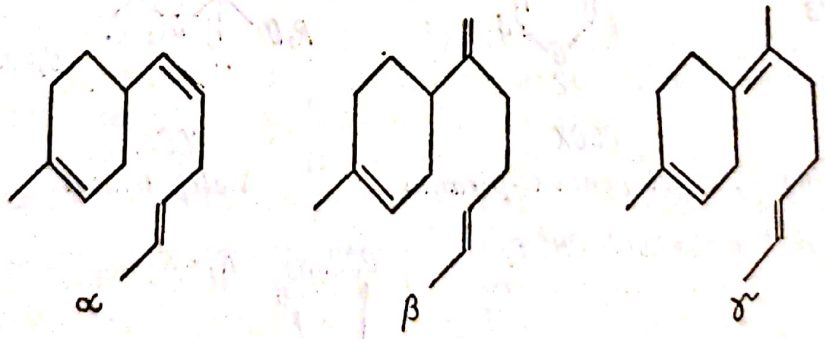
Întrebuinţări. Preparatele de uva-ursi, datorită taninurilor pe care le conţin, au o acţiune astringentă, iar datorită glicozidelor şi hidrochinonei, au o acţiune antiseptică asupra mucoasei căilor urinare, deoarece se elimină la nivelul rinichiului cînd glicozidele sînt scindate. R. Benigni (869) arată că hidrochinona nu este singura componentă antiseptică. F. Hildebrandt (870) arată că preparatele de uva-ursi nu prezintă nici o acţiune diuretică.

Doze: extractul fluid (1 g=XXVIII picături): 1,5 g pe doză mai multe ori pe zi.

Observaţii: FR prevede la monografia „Folium Vitis Idaei" că acestea se vor folosi cînd se prescrie „Folium uvae-ursi".

Preparate obţinute din valeriană
(Rhizoma cum radicibus Valerianaea)

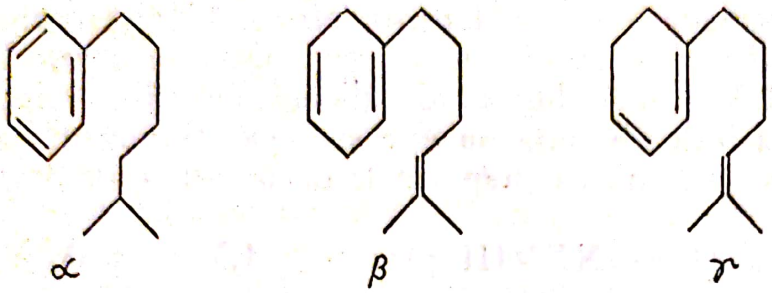
Din valeriană se prepară tinctura, tinctura de valeriană stabilizată, tinctura de valeriană compusă, tinctura de valeriană eterată, extractul moale de valeriană stabilizată, extractul uscat, infuzia. Se folosesc rizomurile cu rădcinile de la planta *Valeriana officinalis* L., fam. *Valerianaceae.* Rizomurile şi rădăcinile de valeriana conţin 0,2—2% ulei volatil, cu aproximativ 9,5% izovalerianat de bornil şi cîte 1% formiat, acetat şi butirat de bornil. E. Cionga (871) a identificat acidul α-oxivalerianic.



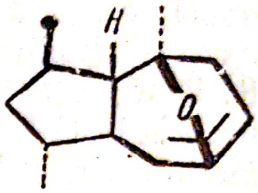
CCCVI Bisabolenul (α, β şi γ)

Din extractul eteric al rădăcinii s-au preparat o fracţiune acidă (acid izoferulic, valerianic, acetilvalerenolic, valerenolic, behenic), şi o fracţiune neutră (constituită din sesquiterpene) (α,β,γ şi δ -valen), alcooli (maliol, valenol, β-sitosterol), esteri ai acidului acetic şi izovalerianic cu borneolul şi mirtenolul, fenoli şi cetone (valerenon, valeranon). Mai conţine esteri ai acidului izovalerianic cu ciclopenta-(C)-piranul (CCCX) denumiţi valepotriaţi. Aceşti compuşi consideraţi în prezent a fi princi-

pii activi ai valerianei sînt triesteri în poziţiile 1,4 şi 7 şi prezintă şi o grupare epoxi. Au fost identificaţi: valepotriatul (valtratum) (CCCXI), acetoxivalepotriatul (acevaltrat) (CCCXII) şi dihidrovalepotriatul (CCCXIII). S-au mai izolat din extractele alcoolice două sesquiterpene: β-bisabolen (CCCVI) şi curcumen (CCCVII), un izomer al guiacolului,

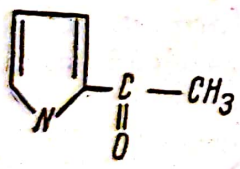


CCCVII
Curcumenul (α, β şi γ)

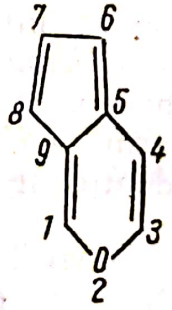


CCCVIII
Alcoolul kesilic

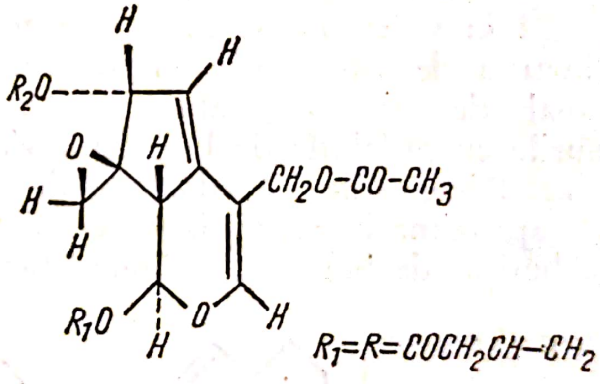
alcool kessilio (CCCVIII). E. Cionga (872) a izolat metil -α-pirrilcetona (CCCIX). S-au mai separat cantităţi foarte mici de baze alcaloidice: actinidina (CCCXIV), valerianina (CCCXV) şi alcaloizii lui Torssel (CCCXVI, CCCXVII), un glicozid: valeridul, enzime (lipază, oridază) etc.



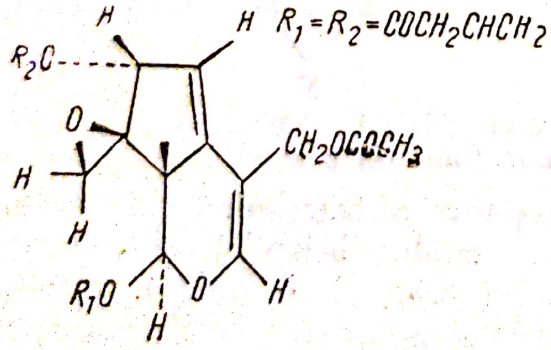
CCCIX
Metil α-pirilcetona



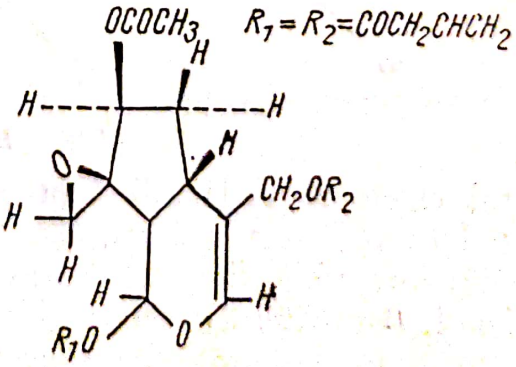
CCCX
Ciclopenta-C-piranul



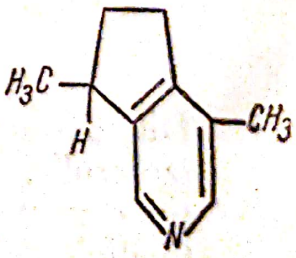
CCCXI
Valepotriatul



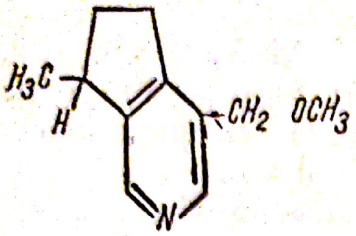
CCCXII
Acetoxivalepotriatul



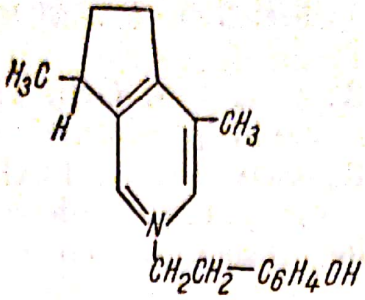
CCCXIII
Dihidrovalepotriatul



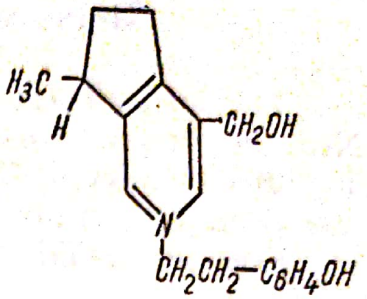
CCCXIV
Actinidina



CCCXV
Valerianina



CCCXVI
Alcaloidul principal Torssel



CCCXVII
Alcaloidul secundar Torssel

Realizarea de preparate din valeriană, care să reprezinte activitatea produsului vegetal şi să se menţină stabile a constituit obiectul a numeroase studii. O dificultate mare în această problemă o constituie faptul că nici în prezent nu se cunoaşte componenta activă din preparatele de valeriană.

Atîta timp cît s-a socotit că principiul activ este uleiul volatil, s-au recomandat unele procedee prin care se evita pierderea acestuia în cursul operaţiei de extracţie. Acelaşi lucru s-a petrecut cînd s-a considerat acidul valerianic ca principiu activ. Dozarea acestuia a fost introdusă chiar în unele farmacopee, stabilindu-se şi o limită inferioară, deşi prin conservare cantitatea de acid valerianic liber creşte pe măsură ce produsul se degradează.

Din acest motiv precizările făcute de unii autori asupra concentraţiei alcoolice optime la extracţia produsului vegetal sînt diferite.

V. Kuhlhanek (367) arată necesitatea modificărilor procesului tehnologic de preparare a tincturii de valeriana pentru a se realiza preparate bogate în valepotriaţi.

Studiile efectuate de F. Gstirner, H. Kind (873) au arătat că numai un control biologic poate da indicaţii asupra valorii preparatelor din valeriana. Dintre metodele biologice de testare a acţiunii sedative (pe şoareci, cobai, broaşte, păsări şi peşti), autorii se opresc asupra metodei bazate pe doza minimă de preparat care anulează la şoareci excitaţia produsă de o doză fixă de cafeină. Pe baza acestor studii ei ajung la concluzia că deşi uleiul volatil nu este singura componentă activă, totuşi acesta poate da indicaţii asupra valorii terapeutice a preparatelor. Prin acest procedeu s-a putut dovedi că preparatele de valeriană se menţin 9 luni nemodificate, dar după 18 luni activitatea lor biologică testată reprezenta doar 45% din cea iniţială.

G. M. Entin (874) a arătat, tot cu ajutorul unei metode biologice folosind broaşte, că pentru realizarea de preparate active este preferabil alcoolul 70°.

Preparatele obţinute prin extracţie cu alcool 40° au fost cu 50% mai puţin active.

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de valeriană *(Tinctura Valerianae)*

Este oficializată în FR, Sov, Pol, Ceh, Hung, DAB/F, ÖAB, Ital, Ned. Se prepară prin percolarea produsului vegetal luat în proporţie de 20% cu alcool 70° (FR, Ceh, Franc, DAB/F, Ital) sau prin macerare (Pol, Jug, Hung, ÖAB, Ned). Franc foloseşte alcool 60°.

Este un lichid limpede, roşu-brun, cu miros caracteristic şi reacţie slab acidă.

În timp, tinctura se închide la culoare fără ca aceasta să constituie o dovadă de degradare.

Tincturile preparate cu alcool mai diluat se colorează mai intens.

Se amestecă cu alcool diluat sau cu un volum egal de alcool, dînd soluţii limpezi, cu apa se tulbură (ÖAB).

Soluţia 1 : 1 cu apă produce o tulbureală accentuată la adăugarea cîtorva picături de acid acetic. Densitatea variază astfel: D=0,893—0,903 (Hung); 0,895—0,095 (ÖAB); 0,897—0,907 (Ned); 0,900—0,910 (Ceh); 0,903—0,918 (Pol); 0,920 (Sov); 0,910—0,920 (Jug).

La evaporare lasă un reziduu de 2% (Franc); 3% (DAB/F, Jug, Sov, ÖAB, Hung); 3,2% (Ceh); 2,6% (FR); 2—5% (Pol). Pol prevede şi reziduul la calcinare: 0,10—0,16%.

Concentraţia alcoolică, deasemenea, variază după farmacopee: 52,5%=60° (FR); 54%=62° (Ceh); 63—68° (Hung); 63,5—69° (DAB/F); 65° (Sov, ÖAB); 65—67° (Pol).

Hung prevede şi proba de cloroform: 1 ml cloroform se amestecă limpede cu 3,5—3,7 ml tinctură.

Pentru identificare sînt prevăzute următoarele reacţii:

— 2 ml tinctură se diluează cu 8 ml apă şi se tratează cu 2 ml rezorcinol în acid clorhidric şi se încălzeşte 3 minute la fierbere; apare o coloraţie roşie-vişinie (FR);

— 0,5 ml tinctură diluată la 1 000 ml cu apă păstrează încă mirosul de valeriană (FR, ÖAB);

— 0,50 ml tinctură se amestecă cu 5 ml soluţie-tampon acetat pH=4,6 (5,44 g acetat de sodiu şi 2,40 g acid acetic se dizolvă în 100 ml apă) şi 0,10 ml soluţie de metiloranj. Amestecul se agită cu 5 ml cloroform şi se separă. La soluţia cloroformică se adaugă 300 ml amestec alcool absolut: acid sulfuric (88 : 12); apare o coloraţie roşie-deschis (DAB/F);

— 1 ml tinctură se colorează în verde la adăugarea unei picături de soluţie de clorură ferică şi depune un precipitat verzui (Ceh, Jug).

La determinarea conţinutului în alcool, înainte de distilarea tincturii, aceasta se neutralizează şi uleiul volatil se extrage cu eter de petrol.

Pentru determinarea cantitativă Sov şi Pol prevăd dozarea acidului valerianic astfel: 10 ml tinctură se diluează cu 150 ml apă şi se titrează

Scanned with OKEN Scanner

cu hidroxid de sodiu 0,1 N (indicator fenolftaleină) pînă la viraj roşu. 1 ml hidroxid de sodiu 0,1 N corespunde la 0,0102 g acid valerianic.

Tinctura de valeriana trebuie să conţină 0,20% (Sov, 0,27% (Pol) acid valerianic.

Acest procedeu de evaluare a preparatelor de valeriană a fost propus de I. Katz (875) şi reluat de J. Maizite (876) care arată că între aciditatea produsului, respectiv acidul valerianic şi reziduul la evaporare trebuie să fie un raport de 8—12%.

Metodele de dozare folosite de farmacopee nu dau indicaţii precise asupra eficacităţii preparatelor, de aceea cercetătorii care s-au ocupat de preparatele de valeriana au recurs la metodele biologice, folosind animale cu sînge cald (şoareci, cobai, păsări) sau cu sînge rece (broaşte, peşti).

O. Lenner Petersen (877) propune o metodă biologică bazată pe reducerea consumului de oxigen la animalele cărora li s-au administrat subcutanat cantităţi crescînde dintr-o infuzie concentrată sub presiune redusă şi care în 25 ml reprezenta 40 g produs vegetal. Reducerea consumului de oxigen % variază de la 14 la 40%, pe măsura creşterii dozei de la 0,005 ml la 0,020 ml/gram animal.

F. Gstirner, H. Kind (873) stabilesc valoarea preparatelor de valeriană după efectul sedativ asupra şoarecilor la care s-a administrat cafeină. E. Pfeiffer, L. Zechner ((878) administrează pentametilentetrazol în loc de cafeină.

E. F. Koch (879) măsoară distanţa parcursă de animalul la care s-a administrat preparatul de valeriană comparativ cu martori.

F. Haffner (880) stabileşte doza toxică exprimată în unităţi de valeriană şoarece.

L. Fauconet (881) a propus dozarea biologică pe *Carassius auratus*.

F. Gstirner, E. Kleinbauer (882) folosesc peştele *Lebistes reticulatus*.

Tinctura de valeriana stabilizată
(Tinctura Valerianae stabilizata, Alcoolatura Valerianae stabilisatae)

Este oficializat în FR VII, Helv V, Franc, care o prepară în modul următor:

Rizomul şi rădăcina proaspete se spală repede cu apă, se scurg, se introduc într-un balon, prevăzut cu refrigerent cu reflux, se adaugă 1 000 ml alcool şi se încălzesc timp de 20 de minute pe baia de apă în fierbere. Se lasă să se răcească şi se decantează lichidul. Rizomul se mărunţeşte bine, se readuce în balon împreună cu lichidul decantat, se completează cu alcool la greutatea totală de 2 000 g şi se fierbe, în acelaşi fel cum

Scanned with OKEN Scanner

s-a arătat mai sus, 20 de minute. După răcire, lichidul se decantează, rizomul se presează şi lichidul obţinut prin presare se amestecă cu cel decantat. Se lasă în repaus, la rece, 8 zile apoi se filtrează.

Este un lichid galben-brun, cu miros şi gust caracteristice de valeriană. Amestecat cu un volum triplu de apă dă o soluţie opalescentă. La evaporare lasă un reziduu de 1,8—2,6% (Helv).

Conţinutul în acid valerianic: 0,14—0,18 g% (Helv). Conţinutul în alcool: 54—60°. 10 g tinctură de valeriană stabilizată corespund la aproximativ 6 g produs vegetal.

Tinctura de valeriana compusă *(Tinctura Valerianae composita)*

Este oficializată în DAB/D şi Helv V avînd o compoziţie diferită; Helv V prepară un amestec de părţi egale de tinctură de valeriana şi soluţie de valerianat de amoniu 4,6%, produsul fiind denumit şi *Ammonian valerianicum solutun* sau *Liquor Ammonii Pierlot*, în timp ce DAB/D prepară un amestec în părţi egale de spirt de mentă, spirt de eter şi tinctură de valeriana.

Tinctura de valeriana compusă, DAB/D este un lichid brun, cu miros de eter şi de valeriană şi cu gust arzător, amar şi răcoritor. D= =0,836—0,852.

Pentru identificare se prevede separarea cromatografică pe Kieselgel G. 2 ml tinctură de valeriană compusă se extrag cu 2 ml n-pentan. Soluţia pentanică este cromatografiată, folosind ca solvent amestecul de benzen şi acetat de etil (95 : 5). Placa uscată la 20° se pulverizează cu 0,1—0,3 ml soluţie 2% vanilină în acid sulfuric concentrat şi se menţine în etuvă la 120° timp de 5 minute. După răcire se examinează cromatograma la lumina naturală şi în U.V. Valoarea Rf a spotului dat de etalon (soluţie 1% de mentol în cloroform) este situată între 0,25—0,30. Pe cromatogramă se observă afară de acest spot şi un alt spot cu Rx cuprins între 3,15—3,40, roşu în lumina naturală şi portocaliu-roşu în U.V. Se mai disting alte opt spoturi cu Rx cuprins între 0—3,52 colorate diferit atît în lumina naturală, cît şi în U.V.

Tinctura de valeriană eterată *(Tinctura Valerianae aetherea)*

Este oficializată în RF, Sov IX, Pol, Ceh, Hung, Jug II, Helv V, OAB, care o prepară prin macerare cu amestec de alcool eter (75 : 25). Excepţie face Sov IX care foloseşte raportul 50 : 30 şi Hung care macerează 3 zile cu alcool (75 ml), apoi 3 zile cu eter (25 ml) şi în final amestecă soluţiile extractive obţinute.

Scanned with OKEN Scanner

Se prezintă ca un lichid limpede galben-brun, cu miros de valeriană şi de eter şi cu gust arzător şi reacţie acidă. Amestecată cu un volum egal de apă dă o soluţie opalescentă; cu cantităţi mari de apă dă soluţii tulburi; cu alcool se amestecă, dînd soluţii limpezi (Helv V). D=0,800—0,810 (ÖAB); 0,808—0,823 (Pol); 0,810—0,820 (Ceh II); 0,810—0,825 (Jug II); 0,851—0,866 (Hung). La evaporare lasă un reziduu de 1% (FR, Sov IX, ÖAB); 1,1% (Jug II); 1,1—1,8 (Pol); 1,3% (Helv V); 2% (Hung). Pol prevede şi reziduul la calcinare; 0,005—0,11%.

Concentraţia alcoolică variază de asemenea de la o farmacopee la alta 54° (Sov IX); 63—68 (Pol).

Hung prevede şi proba de cloroform: 1 ml cloroform se amestecă limpede cu 3,7—3,9 ml tinctură de valeriana eterată.

Pentru identificare pot servi, afară de miros care trebuie să se perceapă şi la diluţia 1 : 1 000, reacţiile descrise la tinctura de valeriana după îndepărtarea eterului.

Pentru determinarea cantitativă a eterului, FR şi Ceh II agită, timp de 5 minute, 5 ml tinctură de valeriana eterată cu 3 g clorură de sodiu, 10 ml apă şi 10 ml eter de petrol într-o eprubetă gradată cu un dop rodat; după 15 minute stratul de eter de petrol trebuie să fie de cel puţin 11,2 ml (FR) sau 11,7 ml (Ceh II).

ÖAB, Jug II şi Pol agită 5 ml tinctură cu 5 ml soluţie 33% de acetat de potasiu (preparată din 67,28 g acid acetic 30% şi 33,66 bicarbonat de potasiu şi completînd cu apă la D=1,171—1,183). Stratul eteric trebuie să fie de 2,5 ml (Jug II, Pol) sau 1,8 ml (ÖAB).

Sov IX aduce într-un balon Cassia 10 ml tinctură peste 50 ml soluţie de sulfat de magneziu 50% saturată cu eter şi se agită. Stratul eteric care se separă trebuie să fie cel puţin 3 ml.

Extractul moale de valeriana (*Extractum Valerianae spissum*)

Este oficializat în FR, Pol III, Franc, Ital, Ned, care îl prepară cu alcool de diferite concentraţii: 40° (Sov); 50° (Pol III); 60° (Ital, Franc); 70° (FR). Ned macerează 100 g produs vegetal timp de 3 zile cu 300 ml alcool 70°, apoi soluţia este adusă prin concentrare la consistenţa sirupoasă.

Reziduul se macerează timp de 24 de ore cu 400 ml apă şi soluţia extractivă se separă, apoi reziduul se mai macerează încă 6 ore cu 300 ml apă fierbinte. Soluţiile extractive se reunesc şi se aduc la consistenţa de extract moale.

Extractul moale de valeriana se prezintă ca o masă vîscoasă, brună-închis şi gust de valeriană; la uscare pierde cel mult 20% umiditate (FR).

Pentru identificare se foloseşte reacţia cu rezorcinol în acid clorhidric descrisă la tinctura de valeriana.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul moale de valeriană stabilizată (*Extractum Valerianae stabilisatae spissum*)

Este oficializat în Franc care îl prepară prin extracţie cu alcool 60° a produsului vegetal stabilizat, uscat şi pulverizat. Este o masă vîscoasă, brună, cu miros slab, amintind pe acela de valeriana proaspătă.

Extractul uscat de valeriană (*Extractum Valerianae siccum*)

Este oficializat în Helv care îl prepară din tinctura de valeriana stabilizată prin concentrare.

Se prezintă ca o pulbere brună cu miros şi gust de valeriană. La uscare pierde 3% umiditate. 1 g extract uscat se dizolvă în 4,5 g alcool diluat.

Infuzia de valeriană (*Infusum Valerianae*)

FR prevede la monografia de generalităţi soluţii extractive apoase ca raportul drog : solvent să fie în cazul infuziei de valeriana 3 : 100.

În ce priveşte influenţa modului de preparare şi a mărunţirii produsului vegetal, asupra randamentelor de extracţie, vezi tabelele 4, 5, 23, 24.

F. Gstirner, H. Kind (873) arată că, faţă de tinctură şi extractul fluid, eficacitatea infuziei şi a maceratului 1:10 este superioară, deşi cantitatea de ulei volatil regăsită în infuzie este de aproximativ 30% faţă de cel existent în drog.

Infuzia este stabilă maximum 7 zile, iar maceratul doar 3 zile, chiar dacă se adaugă nipagin sau alcool (883).

Nord prepară infuziile de valeriană cu concentrat denumit *Diluendum Valerianae* sau *Infusum Valerianae concentratum* obţinut în modul următor:

— se umectează 33,3 g produs vegetal cu 25 g alcool 20% şi se macerează 3 zile, apoi se introduce în percolator şi după 8 zile se colectează 90 g percolat, folosind alcool 20% care se separă, şi 70 g percolat folosind apă, se concentrează la 10 g şi se amestecă cu primul percolat. După cîteva zile se filtrează. 1 g concentrat de valeriană corespunde la 0,33 g rădăcină de valeriana.

Se prezintă ca un lichid brun-galben, cu miros de valeriană care la evaporare lasă un reziduu de 15% (884).

Întrebuinţări. Preparatele de valeriană manifestă o acţiune uşor depresivă asupra întregului sistem nervos, diminuînd excitabilitatea scoarţei şi măduvei. Sînt recomandate în nevroze şi insomnii, antispasmodic.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra componentei active căreia i se atribuie activitatea sedativă există controverse. Astfel: acţiunea sedativă a produselor de valeriana a fost atribuită uleiului volatil (885), esterului formic al acidului valerianic, alcaloizilor volatili (valeriana), glicozidului (valeridul), α-metilpirilcetonei (886, 872, 887), acidului valerianic şi valenolului (888), acidului valerenic, acetilvalerenic şi behenic, oxilactonei din extractul eteric etc.

Tinctura de valeriana eterată prezintă, pe lîngă acţiunea valerianei, un efect analeptic evident în cazurile de deprimare a centrilor bulbari, în stări de lipotimii.

Extractul moale de valeriana are o acţiune sedativă asupra sistemului nervos, producînd o întărire a proceselor de inhibiţie corticală (Bamm-Pavlov). Unii autori consideră că un rol important îl joacă reflexul olfactiv (889).

Se recomandă ca sedativ în hiperexcitabilitate nervoasă la femei şi copii, în nevroze cardiace sau digestive. Adjuvant al tratamentului cu bromuri.

Doze: tinctura de valeriana: 0,5—2,5 g pe doză; 6—10 g pe zi.

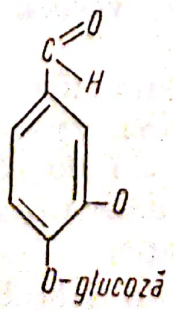
Tinctura de valeriana eterată: 1—4 g pe zi.

Extractul moale de valeriana: 0,5—5 g la adulţi; 0,10 g pe an vîrstă la copii.

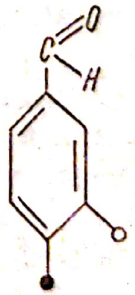
Infuzia de valeriana 3%: 100 g pe zi.

Preparate obţinute din vanilie *(Fructus Vanillae)*

Din vanilie se prepară tinctura de vanilie. Se folosesc fructele plantei *Vanilla planifolia* Andrews, fam. *Orchidaceae, Monandreae, Neotieae*. Fructele de vanilie conţin trei glicozide: glucovanilina (vanilozidul) (CCCXVIII) care la hidroliză dă glucoză şi vanilină (CCCXIX), alcoolul glucovanilic (vanilolozidul) care la hidroliză dă glucoză şi alcool vanilic, care la oxidare dă vanilina şi un al treilea glicozid cu structură nedefinită, care la hidroliză dă un eter parfumat.



CCCXVIII
Glucovanilina



CCCXIX
Vanilina

Scanned with OKEN Scanner

Tinctura de vanilie *(Tinctura Vanillae)*

Este oficializată în Helv V, Franc, NF, care o prepară din produsul vegetal luat în proporţie de 10% (Franc, NF) sau 20% (Helv V) cu alcool 80c (Franc) sau 70c (Helv V). Ned prevede o macerare de 12 ore cu apă într-un loc cald, apoi se adaugă un volum egal de alcool şi se continuă macerarea încă 3 zile, şi se desăvîrşeşte extracţia prin percolare cu alcool 70c. În percolat se adaugă 20% zahăr.

Se prezintă ca un lichid limpede brun-deschis, cu miros şi gust de vanilie. La evaporare lasă un reziduu de 2% (Franc) sau 4,5% (Helv V).

Pentru identificare, 1 ml tinctură amestecat cu 1 ml apă se tratează cu o picătură de soluţie de clorură ferică, apare o coloraţie verde-murdar.

Întrebuinţări. Aromatizant pentru preparate amare, dulci, inodore, insipide; se recomandă pentru aromatizarea extractelor de boldo, cacao, camomila, cola, genţiana, revent, precum şi a uleiului de parafină şi de ricin (255).

Preparatele de vanilie au fost recomandate ca stimulente ale apetitului şi coleretice.

Doze: pînă la 10 g tinctură pe zi.

Strigoaie

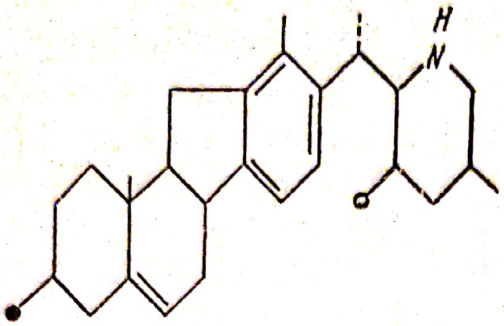
Preparate obţinute din veratrum *(Rhizoma Veratri)*

Din veratrum se prepară tinctura. Se folosesc rizoamele plantei *Veratrum album* L. fam. *Liliaceae, Colchiceae, Veratreae.* Rizoamele de veratrum conţin 0,3—1,0% alcaloizi totali, reprezentaţi prin alcamine: veratramina (CCCXX), jervina (CCCXXI), rubijervina (CCCXXII), veralcamina (CCCXXIII); glucoalcaloizi: izorubijervina (CCCXXIV), pseudojervina; esteri ai zigadeninei (CCCXXV): zigacina, angeloilzigadenina; esteri ai germinei (CCCXXVI): germitetrina, germerina, neogermbudina; esteri ai protoverinei (CCCXXVII): protoveratrina A şi B, desacetilprotoveratrina A şi B; esteri ai veracevinei (CCCCXXXI) şi alţi alcaloizi; geralbina, sinaina, veratrovasina, verina, rubiverina, diverse baze.

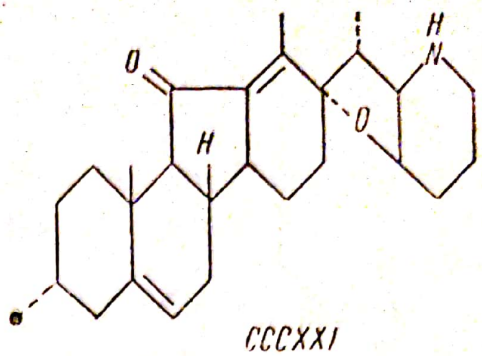
Structura chimică este steroidică sau similară steroizilor cu nucleu de bază ciclopentanperhidrofenantrenic: rubijervina, veralcamina, cu unele modificări: jervina, veratramina (veratrosina), sau de alt tip, cum este cazul alcaloizilor de tip cevinic (zigadenina şi derivaţi, germina şi derivaţi, protoverina şi derivaţi, veracevina şi derivaţi).

Glucoalcaloizii (veratrosina, pseudojervina şi izorubijervosina) sînt constituiţi din glucoză şi alcamina respectivă (veratramina, jervina, izorubijervina).

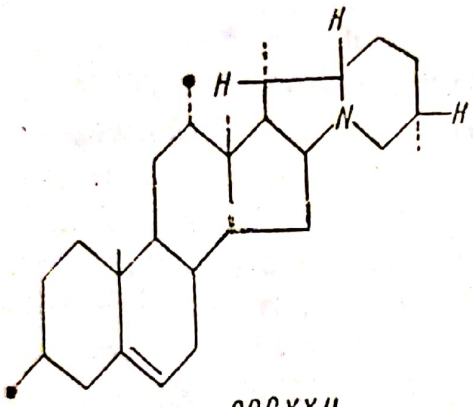
Scanned with OKEN Scanner



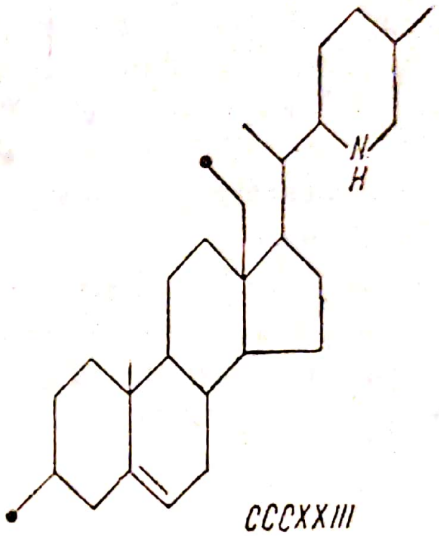
CCCXX
Veratramina



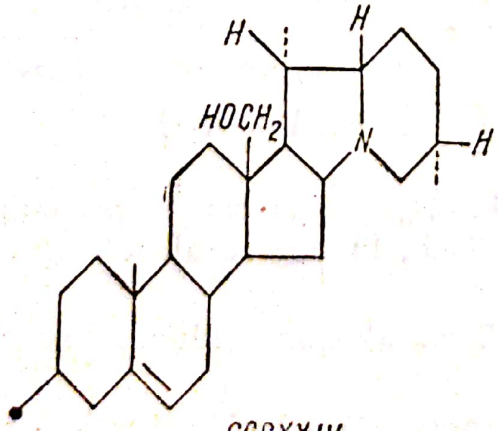
CCCXXI
Jervina



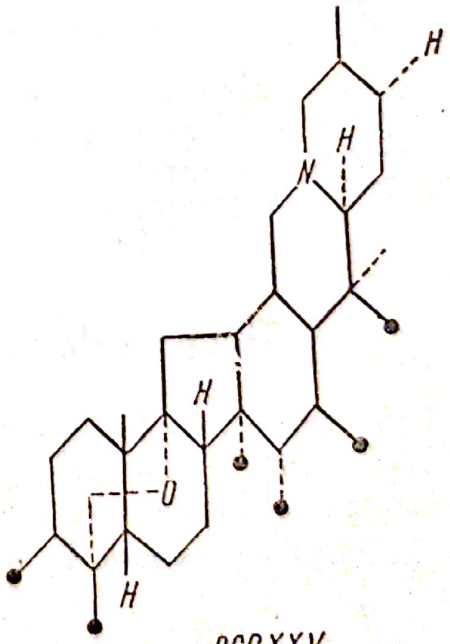
CCCXXII
Rubijervina



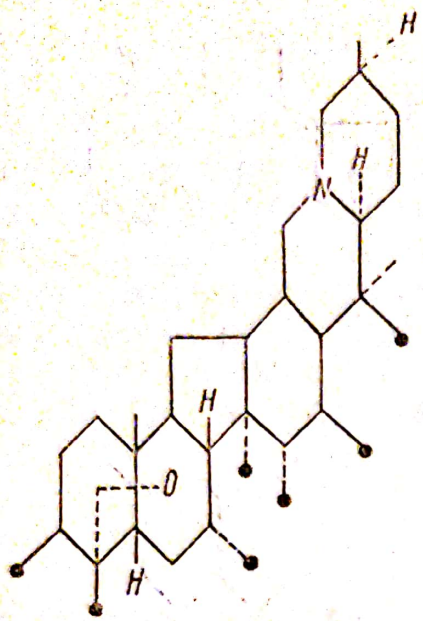
CCCXXIII
Veralcamina



CCCXXIV
Izorubijervina

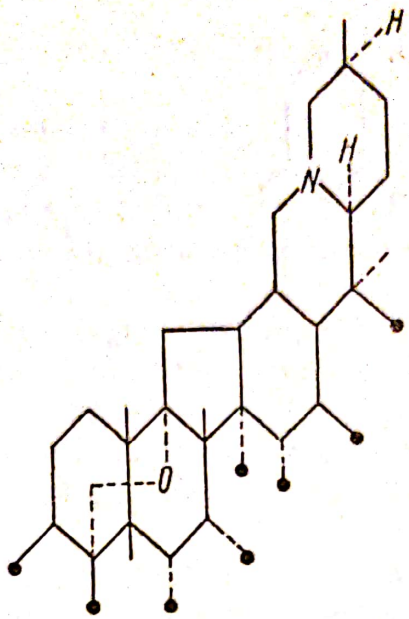


CCCXXV
Zigadenina



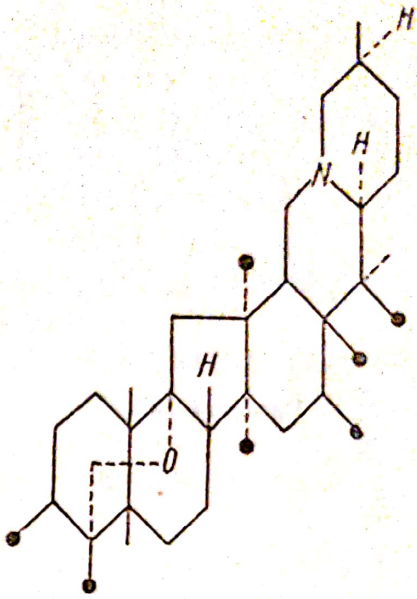
CCCXXVI

Germina



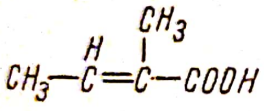
CCCXXVII

Protoverina



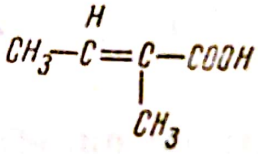
CCCXXXI

Veracevina



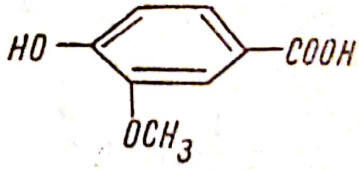
CCCXXVIII

Acidul angelic



CCCXXIX

Acidul tiglic



CCCXXX

Acidul vanilinic

Esteralcaloizii sînt constituiţi din alcaminele: zigadenina, germina, protoverina, esterificate cu acizii acetic, angelic (CCCXXVIII), tiglic (CCCXXIX), veratric, 2-metilbutiric, oximetilbutiric, dioximetilbutiric, vanilinic (CCCXXX) singuri sau în asociere cu acid acetic.

Tinctura de veratrum *(Tinctura Veratri)*

Este oficializată în Sov IX, Ceh, Hung, Jug II care o prepară prin macerarea (Jug II) sau prin percolarea (Ceh, Hung) cu alcool 70° a produsului vegetal luat în proporţie de 10%.

Tinctura este adusă la titrul de 0,07% alcaloizi (Hung) sau 0,10% (Sov IX).

Este un lichid transparent, brun-roşiatic. D=0,895—0,905. La evaporare lasă un reziduu de 1,4% (Jug II); 2% (Hung); 2,2% (Ceh).

Scanned with OKEN Scanner

Hung prevede și proba de cloroform; amestecul de cloroform: alcool absolut (1 : 0,5) tratat cu 3,9—4,1 ml tinctură dă o soluție limpede.

Pentru identificare se evaporă 1 ml tinctură la aproximativ jumătate, reziduul se aduce într-o eprubetă cu 4 ml cloroform și 2 picături amoniac, se agită și stratul cloroformic se amestecă cu 1 ml acid clorhidric concentrat. Apare o coloratie galbenă, care în timp trece în brun-roșcat (alcaloizi din veratrum).

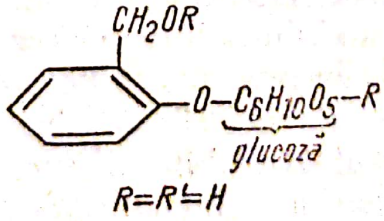
Pentru determinarea cantitativă se evaporă 50 ml tinctură acidulată cu 1 ml acid clorhidric diluat pînă ce mai rămîn 10 ml. Se trece prin filtru și se completează cu apă la 50 ml. 40 ml lichid se tratează cu 3 ml amoniac diluat și se extrage în mai multe rînduri cu eter (20 : 15 : 15 : 15) și eterul este distilat. Reziduul se menține 30 de minute la 100—105° și se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 0,01 N. Excesul de acid se retitrează cu soluție de hidroxid de sodiu 0,01 N. La 1 ml acid clorhidric 0,01 N corespunde 0,0625 g alcaloizi exprimați în protoveratrină (Sov IX).

Întrebuințări. În maladia hipertensivă, puțin utilizată datorită diferenței reduse între doza terapeutică și cea toxică și a sensibilității particulare manifestată de unii pacienți. Se administrează în toate formele de hipertensiune, obținîndu-se rezultate bune îndeosebi în asociație cu preparatele de rauwolfia.

Doze: XX—XXX picături pe doză.

Preparate obținute din viburn *(Cortex Viburni)*

Din viburn se prepară tinctura și extractul fluid. Se folosește coaja plantei *Viburnum prunifolium* L. fam. *Caprifoliaceae, Viburneae*. Coaja de viburn conține un glicozid al saligeninei: salicina (CCCXXXII), un ulei volatil, tanin, o rezină acidă (6,5%) care prin saponificare dă acid valerianic, o substanță amară: viburnina.



CCCXXXII

Salicina

Tinctura de viburn *(Tinctura Viburni)*

Este oficializată în FR VI, Helv V, Franc care o prepară prin macerarea (FR VI) sau prin percolarea (Franc, Helv V) produsului vegetal luat în proporţie de 20% cu alcool 70° (FR, Helv) sau 80° (Franc).

Se prezintă ca un lichid brun-roşiatic, cu un gust slab acrişor, amar, cu miros caracteristic. La evaporare lasă un reziduu de 2% (Franc) sau 3% (Helv V).

Pentru identificare amestecul de 1 ml tinctură şi 5 ml apă se tratează cu 2 picături soluţie clorură ferică; apare o coloraţie verde.

Extractul fluid de viburn *(Extractum Viburni fluidum)*

Este oficializat în FR, Sov, Pol III, Ceh II care îl prepară prin percolare cu alcool de 53° (Ceh II), 60° (FR), 70° (Pol II, Sov). Extractul fluid se aduce la titrul de 7% tanin (FR, Sov).

Este un lichid limpede, brun-roşcat, cu gust amar, astringent şi miros caracteristic. D=0,985—1,000 (Ceh II). La evaporare lasă un reziduu de 14% (FR, Ceh), 18—22% (Pol III). Reziduul la calcinare 0,3—0,4 (Pol III, Sov).

Pentru identificare se prevăd următoarele reacţii:

— 1 g extract diluat cu 10 ml apă formează un precipitat portocaliu. Amestecul se filtrează;

— 2 ml filtrat se colorează în verde cu o picătură soluţie clorură ferică;

— 2 ml filtrat se colorează în roşu cu 0,5 ml amoniac diluat;

— 2 ml filtrat se tratează cu 0,5 ml iod-iodurat; apare un precipitat brun.

Pentru dozarea taninurilor FR prevede precipitarea cu acetat de cupru şi determinarea diferenţei dintre greutatea precipitatului şi a reziduului la calcinare a precipitatului, luînd în lucru 5 g extract fluid. Sov determină taninurile oxidimetric pe 0,5 g extract fluid prin titrare cu permanganat de potasiu în prezenţa indigo-carminului.

Întrebuinţări. Preparatele de viburn sînt recomandate ca antispastice, îndeosebi ca sedativ al excitabilităţii uterului, acţionînd direct asupra fibrelor musculare uterine. Sînt utile în dismenoree şi metroragii, iminenţă de avort.

Acţiunea nu este datorată salicinei, ci agliconului: saligenina şi a produsului de polimerizare a acestuia (891).

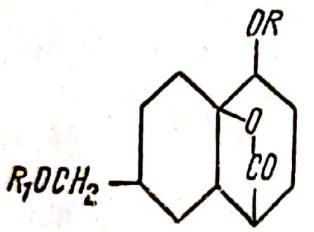
Scanned with OKEN Scanner

Preparate obținute din vîsc *(Folium Visci)*

Din vîsc se prepară macerate (în mediu alcalin), tincturi, alcoolaturi, intracte, extracte preparate cu alcool 70° și extracte fracționate (în prezența acidului acetic) (892).

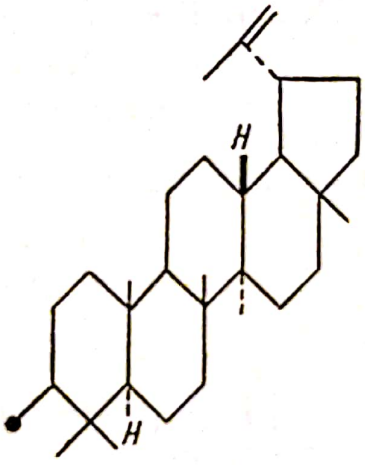
Se folosesc ramuri cu frunze ale plantei *Viscum album,* fam. *Loranthaceae.* Vîscul conține o toxină de natură peptidică; viscotoxina (CCCXXXIII) care la hidroliză se scindează în aminoacizi (au fost identificați 17 aminoacizi) și în glucide (glucoză, galactoză, arabinoză).

Mai conține fracțiuni protidice și glucidice cu proprietăți antitumorale, aminoacizi liberi, amine (feniletilamina, colina, acetilcolina, histamina, triterpenoide (acid oleanolic (CXI), acid ursolic (CX), lupeol (CCCXXXIV), glucozide (siringina) (CCCXXXV) etc.

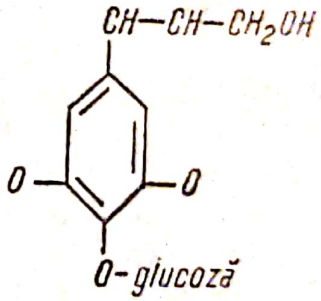


R_1 = radical peptidic
R_2 = radical glicuronic

CCCXXXIII
Viscotoxina



CCCXXXIV
Lupeolul



CCCXXXV
Siringina

F. Kaczmarek (893) studiind intractul de vîsc a arătat că în sedimentul care se depune există acid oleanic ($C_{30}H_{48}O_3$) cu g. mol = 308,50 și $[\alpha]_D = +77,6$ în cloroform.

Întrebuințări. Cele mai active preparate sînt soluțiile extractive apoase și alcoolatura din produsul vegetal proaspăt. Preparatele de vîsc sînt recomandate în boala hipertensivă (hipertensiune esențială datorită arteriosclerozei, menopauzei, hipertiroidiei) complicată cu nefrite, albuminurie. În ultimul timp se studiază acțiunea cancerostatică a preparatelor de vîsc și posibilitatea utilizării în afecțiunile inflamatorii articulare.

Doze: tinctura preparată prin dizolvarea extractului fluid în alcool 20° în proporție de 20%: 5—6 g pe doză.

Extractul fluid (1 g = XXXI picături): XXX—XL picături de 2 ori pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Mătase de porumb

Preparate obținute din stigmate de zea *(Stygmatum maydis)*

Din stigmatele de zea (mătasea de porumb) se prepară extractul fluid și infuzia. Se folosesc stigmatele inflorescenței feminine de la planta *Zea mays* L., fam. *Graminaceae, Panicoideae, Maydeae.*

Stigmatele de zea conțin 1—2,5% lipide bogate în steroli (ergosterină, sitosterol, stigmasterol). Mai conțin un glicozid amar neidentificat, un alcaloid a cărui existență nu a fost confirmată, săruri de potasiu, calciu, saponină, alantoină, vitamine (C, E, K).

Extractul fluid de stigmate de Zea *(Extractum Stigmatum maydis fluidum)*

Este oficializat în Sov IX care îl prepară cu alcool 70°.

Se prezintă ca un lichid limpede, roșu-brun, cu miros caracteristic și gust ușor amar, acru. D=0,950. La evaporare lasă un reziduu de 8%.

Pentru identificare se folosesc următoarele reacții:

— 2 ml tinctură la tratare cu 0,5 ml acid clorhidric diluat depune un precipitat roșu-brun;

— 2 ml tinctură la tratare cu 0,5 ml hidroxid de sodiu diluat se colorează în verde-murdar.

Sov prevede ca extractul de stigmate de zea să conțină 0,5% acizi organici exprimați în acid citric.

Se diluează 5 ml extract fluid cu 150 ml apă, se adaugă fenolftaleină și se titrează cu soluție 0,1 N de hidroxid de sodiu.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 N corespunde la 0,007005 g acid citric.

Întrebuințări. Diuretic recomandat în insuficiența cardiacă cu oligurie, în gută, uricemie, artritism. Ca antiflogistic în cistita cronică, cistopielită.

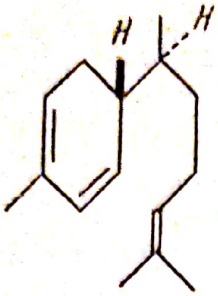
Doze: extractul fluid (1 g=XXX picături): 3—5 g pe doză.

Infuzia sau decoctul 3%: 30—100 g.

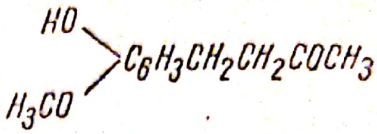
Preparate obținute din zingiber *(Rhizoma Zingiberis)*

Din zingiber se prepară tinctura. Intră în compoziția tincturii aromatice în proporție de 2% (Jug); 4% (Helv) sau 6% (OAB). Se folosesc rizoamele plantei *Zingiber officinale* Roscol. Juss. fam. *Zingiberaceae, Zingibereae.* Rizoamele de zingiber conțin 1,5—3% ulei volatil constituit din: zingiberen (CCCXXXVI) (o sesquiterpenă) și zingiberol (un alcool sesquiterpenic, zingerona (CCCXXXVII) (o cetonă) legată obișnuit cu aldehida enantică sau cu aldehida hexilică în sogaol.

Scanned with OKEN Scanner



CCCXXXVI
Zingiberenul



CCCXXXVII
Zingerona

Tinctura de zingiber *(Tinctura Zingiberis)*

Este oficializată în Helv V şi BP.

Se prepară prin percolarea produsului vegetal luat în proporţie de 20% cu alcool 70° (Helv V).

BP prepară o tinctură concentrată 50% cu alcool 90° din care prin diluare 20% se obţine tinctura oficinală.

Se prezintă sub forma unui lichid galben-brun, cu mirosul şi gustul produsului vegetal. La evaporare lasă un reziduu de 1,8% (Helv V). Cu apa dă soluţii tulburi; cu alcoolul diluat şi alcoolul 90° dă soluţii limpezi, cu glicerolul dă soluţii opalescente.

Întrebuinţări. Preparatele din zingiber sînt stimulante ale funcţiilor digestive fiind recomandate ca digestive, carminative, singure sau asociate cu alte tonice amare.

Extern: revulsiv uşor.

Se mai întrebuinţează în farmacie ca aromatizant al preparatelor cu cascara, china, condurango, ferigă, jalapa, revent, proteine, aminoacizi, substanţe amare cu gust greţos (255).

Doze: extractul fluid: 1/2—1 linguriţă pe doză.

Tinctura: 5—15 g.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Dobler A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1958, *33*, 765.
2. Sublé H. — Quelques charlatans célèbres au XVII siècle, Thèse Pharmacie, 1922.
3. Marco Oddo — De componendis medicamentis et aliorum dijudicandis. Methodus exactissima et dilucidissima — Patavii apud Paulu Meietum Bibliopolam MDLXXXIII.
4. Squibb E. R. — *Amer. J. Pharm.*, 1958, 1959, *30*, 97.
5. Squibb E. R. — *Proc. Amer. Pharm. Assoc.*, 1866, *14*, 81.
6. Squibb E. R. — *Proc. Amer. Pharm. Assoc.*, 1878, *26*, 708.
7. Feinstein A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1936, *11*, 19.
8. Kwasniewski V. — *Pharmazie*, 1953, *8*, 651.
9. Bogs U. — *Pharmazie*, 1953, *8*, 926.
10. Schirm M. — *Arch. Pharm.*, 1954, *287*, 49.
11. Schill W. — *Pharmazie*, 1948, *3*, 218.
12. Vogt H. — *Arch. Pharm.*, 1961, *31*, 655.
13. Isao D. P. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1959, *48*, 766.
14. Vogt H., Gleiche G. — *Arch. Pharm.*, 1961, *294*, 189; 1962, *295*, 45.
15. Schrader K. — *Farm. nuova*, 1942, *7*, 141.
16. Srivastava G. P., Chadha T. N. — *J. pharm. Sci.*, 1963, 52, 299.
17. Mandac M., Struhar M., Lichnerova I. — *Acta Fac. pharm.* Bohemoslov, 1962, *6*, 147.
18. Cadorniga Carro R. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1962, *17*, 646.
19. Cadorniga Carro R., Otero A. E., Ares P. M., — Prod. Probl. Pharm., 1957 (12), *7*, 441.
20. Rîpeanu D. — Teză de doctorat în farmacie (București), 1937.
21. Hänsel V., Syre K. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1961, *106*, 911.
22. Vasilescu M. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, *9*, 553.
23. Melichar M., Russek V., Solich J. — *Pharmazie*, 1958, *6*, 325.
24. Ludde K. H. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1961, *106*, 1 092.
25. Bogs U., Damm K. — *Pharmazie*, 1966, *21*, *Praxis*, *7*, 149.
26. Stivici I., Senkovici R. — *Acta pharm. jugosl.*, 1964, *14*, 59—65; 1966, *16*, 93—101.

Scanned with OKEN Scanner

27. Ionescu Stoian P., Stanciu N., Savopol E., Cruceanu I. — *Pharmazie*, 1961, 16, 122.
28. Bose B. C. — *Indian. J. Pharm.*, 1961, *8*, 374.
29. Ovadia M. E., Skauen D. M. — *J. pharm. Sci.*, 1965, *54*, 1 013.
30. Vaisman G. A., Shwirska Is. L., Gurewitsch M. I., Twerska M. Ja. — Farmaţevt J. (Kiev) U.S.S.R., 1962, *3*, 16—20.
31. Michailowa Ss. G., Stekolnikov L. I., Alexejewa L. M., Trofimova Ss. S. — *Apt. Delo*, 1963 (12), *3*, 47.
32. Adamanis F., Mizgalski W., Malejka D. — *Acta Pol. pharm.*, 1959, *16*, 485.
33. Kasarnowski Ss. L., Schinjanski L. A. — Med. Ind. USSR, 1960 (14); *3*, 38.
34. Meumann E. — *Pharm. Rdsch.*, 1886, *4*, 197, 270; *Drug. Circ.* 1887, *3*, 102.
35. Wruble M. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1934, *23*, 224.
36. Czetsch-Lindenwald H. — *Pharm. Industril.*, 1964, *6*, 384.
37. Wilson R. H., De Eds. F. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1949, *95*, 399.
38. Gorodinskaia V. L., Iampolskaia, M. M. — *Apt. Delo*, 1956, *3*, 67.
39. Jardin S. — *Rev. Farm. Odont.* (Niteroi), 1953, *20*, 472.
40. Solich V. I. şi colab. — *Čs. Farm.*, 1955, *4*, 512.
41. Melichar M., Russek V. — *Čs. Farm.*, 1953, *2*, 338.
42. Ionescu-Stoian P., Stanciu N., Savopol E., Cruceanu I. — *Apt. Delo*, 1962, *1*, 75.
43. Schultz O. E., Klotz J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1954, *4*, 325.
44. Colian I., Tomas K. — *Acta pharm. hung.*, 1956, *26*, 71.
45. Muraviev I. A. — Tratat de tehnologia medicamentelor şi a preparatelor galenice, Medghiz, Moscova, 1961.
46. Stanciu N. şi colab. — *France Pharm.*, 1958, *2*, 655.
47. Vigneron M. — Fractionements par solvents, Ed. Vigot Frères, Paris, 1954.
48. Hawley I. — *Ind. Eng. Chem.*, 1917, *9*, 866, 1920, *12*, 493.
49. Fick N. — Teoretische Chemie Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1926, 161.
50. Villa E. — *Farmaco. Ed. sci.*, 1950, *5*, 81.
51. Villa E. — *Farmaco. Ed. sci.*, 1950, *5*, 195.
52. Lang E. — *Arch. Pharm.*, 1950, *283*, 115.
53. Savopol E., Vitec N., Ionică V., Marinescu J. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, *10*, 619.
54. Stanciu N., Ionică V., Varcovici H. — Comunicare la Conf. naţ. de farmacie, România, 1958, 279—310.
55. Abramson M. — *J. Amer. kem. Soc.*, 1939, *61*, 2 290.
56. Levich B. — *Acta Physicochim. URSS*, 1942, *17*, 257.
57. Rochl O. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1939, *61*, 2 290.
58. Roller A. — *J. Phys. Chem.*, 1931, *35*, 1 133; 1932, *36*, 1 202.
59. Mc Bain — *Trans. Farad. Soc.*, 1913, *9*, 99.
60. Klevens H. B. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1949, *126*, 456.
61. Klevens H. B. — *Chem. Rev.*, 1950, 479.
62. Philopoff W. — *J. Colloid, Sci.*, 1950, *5*, 169.
63. Dastuque C. — *Ann. pharm. franc.*, 1959, *3*, 318.
64. Butler S., Wiesse O. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1953, *42*, 382.
65. Brochmann A., Harissen F. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1954, *43*, 27.
66. Merker C. — *Drug Stand.*, 1955, *23*, 28.
67. Derkacth V. şi colab. — *Drug Stand.*, 1955, *23*, 32.
68. Schulze O. E., Klotz J. — Gesetzmässigkeiten der Perkolation, Deutscher Apotheker Verlag, Berlin.

Scanned with OKEN Scanner

115. Vaisman G. A., Gurevici M. I., Skvirskaia E. S. — *Apt. Delo*, 1962, *6*, 42.
116. Melichar M. — *Pharmazie*, 1964, *19*, 410—417.
117. Melichar M. — *Pharmazie*, 1964, *19*, 644, 715.
118. Herzog M. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1956, *96*, 200.
119. Schneider F. — DRP 961022/5 II. 1952
120. Melichar M. — *Pharmazie*, 1962, *17*, 390-4.
121. Büchi J. şi colab. — *Pharm. Acta Helv.*, 1936, *11*, 121, 209, 279, 334.
122. Breddin H. — Die Diakolation Kirchlain, 1935.
123. Kessler E. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1935, *80*, 1 080 şi 1936, *81*, 1 308.
124. Rovesti P. — Riv. Ital. Essenze-Profumi-Piante Offic-Aromi-Saponi, Cosmet-Aerosol, 1955 (90), 37, 518-21.
125. Grlic, Lj. — *Farm. Glasn.*, 1957, *13*, 195.
126. Neuwald F., Klingmüller L. — *Osterr. Apoth.-Ztg.*, 1962, *16*, 560.
127. Per Finholt — *Pharm. Weekbl.*, 1958, *93*, 105.
128. Lang W. — *Pharmazie*, 1951, *6*, 137.
129. Krieger G. — *Dtsch. Apot.-Ztg.*, 1952, *92*, 845.
130. Savopol E., Ionică V. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, *10*, 615.
131. Graf F. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1931, 261.
132. Meyer W. — *Dtsch. Apot.-Ztg.*, 1933, *48*, 1 089.
133. Payer D. — *Ber. Hung. Pharm. Ges.*, 1937, *13*, 43.
134. Böhme H., Hocke H. — *Dtsch. Apot.-Ztg.*, 1959, *99*, 962.
135. Hein W. H., Krutzsch J. — *Dtsch. Apot.-Ztg.*, 1951, *91*, 245.
136. Wisniewski W. şi colab. — *Farm. pol.*, 1961, *16*, 51; *Acta Pol. pharm.*, 1964, *21*, 489.
137. Fischer R., Kolmayr F. — *Pharm. Zentralh.*, 1954, *93*, 54.
138. Wratschko H. — Zur Alkoholberchnung in Tinkturen. Pharm. Press., 1928.
139. Balavoina P. — *Z. Anal. Chem.*, 1932, 230.
140. Schoorl N. — *Pharm. Weekbl.*, 1929, 905.
141. Sarsunova A. şi colab. — *Čs. Farm.*, 1956, *25*, 310.
142. Wintgens P. — *Pharm. T. Belg.*, 1958, 35, 49, 73.
143. Tatsutoyo Fuwa şi colab. — *Ann. Rept. (Tokyo Coll. Pharm.)*, 1962, *12*, 233.
144. Karpow O. N. — *Apt. Delo*, 1962, *5*, 66.
145. Peyer W., Diepenbrock F. — *Dtsch. Apot.-Ztg.*, 1926, *41*, 903.
146. Winkler L. W. — *Pharm. Zentralh.*, 1931, *72*, 641.
147. Rediger B. — *Gyogyszerész.*, 1962, *6*, 336.
148. Melichar M. — *Pharmazie*, 1962, *17*, 234.
149. Kobert R. — *Ber. Dtsch. chem. Ges.*, 1912, *22*, 210.
150. Butz W. — *Pharm. Acta Helv.*, 1945, *20*, 296.
151. Mühlemann H., Scheidegger W. — *Pharm. Acta Helv.*, 1947, *22*, 147.
152. Kaminski A. — *Biul. Inst. Rósl. leczn.*, 1959, Supl. 85.
153. Kaminski A., Kaminska D. — *Biul. Inst. Rósl. leczn.*, 1959, Suplim. 71.
154. Borkowski B., Kaminski A. — *Biul. Inst. Rósl. leczn.*, 1959, Supl. 97.
155. Karma H. — *Medd. norsk farm. Selsk.*, 1954, *16*, 21.
156. Karma H., Schantz v. M. — *Sci. pharm. (Wien)*, 1959, *27*, 6.
157. Dolder R. — *Pharm. Acta Helv.*, 1950, *25*, 179.
158. Mazurek I. — *Pharmazie*, 1954, *9*, 310.
159. Bogs U., Meinhard J. — *Pharmazie*, 1958, *13*, 393.
160. Runge P. A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1952, *27*, 315.

Scanned with OKEN Scanner

474. Münch Krauss — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1927, *16*, 210; 1933, *22*, 14.
475. Joachimoglu J. — *Arch. expl. pathol. Pharmacol.*, 1921, *91*, 156; 1937, *102*, 17.
476. Ragettli J. — *Ber. Hung. Pharm. Ges.*, 1939, *15*, 521.
477. Ionescu-Stoian P., Calcandi V., Calcandi I. — *Pharmazie*, 1965, *20*, 4.
478. Brandrup W. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1930, *45*, 929.
479. Svedsen A. B., Jensen K. — *Pharm. Acta Helv.*, 1950, *25*, 241.
480. Vastagh G., Tuzson J. — *Pharm. Zentralh.*, 1953, *92*, 88, 406.
481. Habermann E., Müller W., Schreglmann A. — *Arzneimittel-Forsch.* 1953, *3*, 30.
482. Jensen K. B. — *Acta pharmagol. (Kbh.)*, 1953, *9*, 99.
483. Wolf L., Karacsony E. M. — *Planta med. (Stuttg.)*, 1963, *11*, 432.
484. Stawowczyk A. — *Farm. pol.*, 1969, *5*, 323.
485. Pesez M. — *Ann. pharm. franc.*, 1952, *10*, 104.
486. Bell J., Krantz J. C. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1947, *88*, 14.
487. Cold H. şi colab. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1941, *73*, 212; 1942, *75*, 196; *J. Amer. med. Ass.*, 1946, *132*, 547.
488. Baljet H. — *Pharm. Weekbl.*, 1918, 55, 457.
489. Jacobs H. W. — *Physiother. Rev.*, 1933, *13*, 22.
490. Wegner E. — *Pharmazie*, 1950, *5*, 226.
491. Straub W. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1935, *2*, 888.
492. Knudson A., Dresbach M. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1923, *20*, 205.
493. Brindle H., Rigby G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1950, *2*, 880.
494. Bell J., Krantz J. C. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1945, 83, 213.
495. Kenedy E. E. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1950, *39*, 25.
496. Neuwald F. — *Arch. Pharm.*, 1950, *283*, 93.
497. Wegner E. — *Pharmazie*, 1952, *7*, 373; *Arzneimittel-Forsch.*, 1952, *2*, 382.
498. Kedde L. — Dissertat. Lejden, 1946.
499. Szepietoviska B. — *Acta Pol. pharm.*, 1969, *6*, 577.
500. Rowson J. M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1952, *4*, 814.
501. Keller I.-Kiliani O. — *Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, 1895, *5*, 275; *Arch. Pharm.*, 1913, *251*, 567.
502. Lindenwald B. E. — *Pharm. Zentralh.* 1944, *85*, 80.
503. Soos E. — *Sci. Pharm. (Wien)*, 1948, *16*, 1, 29.
504. Van Os F. H. L., Tattje, D. H. E. — *Pharm. Weekbl.*, 1951, *86*, 104, 1953, *88*, 237.
505. Lindenwald B. E., Petrell J. — *Farm. Notisbl.*, 1950, *59*, 187.
506. Jacobs H. W., Hoffmann A., Gustus E. L. — *J. biol. Chem.*, 1926, *70*, 1.
507. Raymond W. D. — *Analyst.*, 1938, *63*, 478.
508. Anderson R. C., Chen K. K. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1946, *35*, 353.
509. Warren A. T., Howland F. W., Green L. W. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1, 1948, *37*, 186.
510. Eastland C. J., Lawday D. P., Sellwood E. H. B. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1952, *4*, 811.
511. Hilton J. G. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1950, *100*, 258.
512. Giacomi E. — *Arch. exp. pathol. Pharmacol.*, 1926, *117*, 69.
513. Kofler L., Kaureck R. — *Arch. exp. pathol. Pharmacol.*, 1925, *109*, 362.
514. Neuwald F. — *Süddeut. Apoth.-Ztg.*, 1948, *88*, 32.
515. Rapp E. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1926, *71*, 88.
516. Soos E. — *Sci. pharm. (Wien)*, 1948, *16*, 65.
517. Bieltvelt G. — *Medd. norsk. farm. Selsk.*, 1966, *28*, 5.

Scanned with OKEN Scanner

655. Velluz L. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1932, *111*, 354.
656. Miyoshi H. — *Chem. Abstr.*, 1954, *48*, 8418 h.
657. Kuboki N. şi colab. — *Yakugaku Kenkyu*, 1956, *28*, 398.
658. Schöuf C. şi colab. — *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1957, 608, 88.
659. Reimers L. — *Sci. Pharm. (Wien)*, 1937, *8*, 119.
660. Gstirner F. — *Arch. Pharm.*, 1931, *269*, 44.
661. Markwel W. — *Pharm. J.*, 1936, *136*, 617.
662. Mascré M. — *Bull. Sci. Pharmacol.*, 1930, *37*, 209.
663. Vogt H., Feldman K., Grandjean H. — *Pharm. Zentralh.*, 1952, *91*, 113.
664. Gromova N. A., Rozenzweig P. S. — *Med. Prom. USSR*, 1965, 19; *2*, 42.
665. Jentzsch K. — *Sci. Pharm. (Wien)*, 1951, *19*, 219.
666. Perry H. M., Sheppard M. L. — *J. Pharm. Pharmacol.*, Supl., 1964, *16*, 136 T.
667. Carlassare M. — *Farmaco. Ed. prat.*, 1955, *10*, 662.
668. Taylor J. S., Ifrin A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, *11*, 191.
669. Szabo A. — *Acta pharm. hung.*, 1972, *42*, 263.
670. Puech A. — *J. Pharm. Belg.*, 1971 (26), 6, 661; 1969 (24), *9*, 389; 1969 (24), *7—8*, 341.
671. Stawowczyk A. — *Farm. pol.*, 1965, *21*, 89.
672. Meyer W. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1939, *54*, 913.
673. Ponte D. — *Giorn. Farm. Chim. Sci.*, 1935, *84*, 152.
674. Nitardi D. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1933, *22*, 40.
675. Büchi J., Reller A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1947, *22*, 387.
676. Menghetti E. — Farmacologia, Cedam, Padova, 1958.
677. Bentley — The chemistry of the morfine alkaloids, 1954.
678. Dohme A. R. — *Amer. J. Pharm.*, 1891, 168.
679. Boratynska Wanda, Michalski T. — *Biul. Inst. Ról. leczn.* 1957, *3*, 251.
680. Mannich E. — *Arch. Pharm.*, 1935, *273*, 97; 1942, 280, 386.
681. Hollmann A. — Proefschrift, Amsterdam, 1926.
682. Knaffl-Lenz K. — *Pharm. Mh.*, 1937, 16.
683. Squibb E. R. — *Arch. Pharm.*, 1885, *223*, 137.
684. Vollmer O. — Dissertat. Bonn, 1948.
685. Eder F. — *Quart. J. Pharm.*, 1937, 10, 680 şi Pharm. Acta Helv., 1940, *15*, 22.
686. Eder F., Waeckerlin S. — *Pharm. Acta Helv.*, 1940, *15*, 227.
687. Winterfeld K. — *Arch. Pharm.*, 1937, *275*, 445.
688. Annett P., Singh L. — Analyst, 1918, 205.
689. Dott E. — *Pharm. J.*, 1920, 302.
690. Wieland H., Kappelmeier P. — *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1911, *382*, 306.
691. Goin F. A. — *Ann. Farm. (Bogota)*, 1934, *5*, 93.
692. Adamson D. G. M., Handisyde F. P. — *Quart. J. Pharm.*, 1946, *19*, 350.
693. Svendsen A. B. — *Dansk T. Farm.*, 1948, *2*, 2, 131.
694. Wegner E. — *Pharmazie*, 1951, *6*, 55.
695. Poethke W., Arnold E. — *Pharm. Zentralh.*, 1949, *88*, 1.
696. Cramer J. S. N., Voermann J. G. — *Pharm. Weekbl.*, 1949, *84*, 129.
697. Johnson A., Lloyd C. J. — *J. Pharm. Pharmacol.*, supl., 1958, *10*, 60 T.
698. Klee F. C., Kirch E. R. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1953, *42*, 146.

Scanned with OKEN Scanner

833. Geiger E. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1940, *29*, 148.
834. Kaufmann K. L., Lee C. O. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1937, *26*, 124, 412, 505, 507.
835. Auterhoff H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1951, *1*, 412.
836. Babski E. B., Zibert A. S. — *Farmakol. i. Toksikol.*, 1945, *8*, 10.
837. Gstirner F., Stein G. — *Pharmazie*, 1952, *7*, 362.
838. Rubin M., Harris L. E. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1950, 39, 477.
839. Drey R. E. A., Foster G. E — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, *5*, 839.
840. Lee J., Berget L. — *U. S. pat.*, 1951, *2*, 552, 896.
841. Schindler H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1946, *21*, 136.
842. Auterhoff H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1953, *3*, 137.
843. Casselin M. C., Baner C. W. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1954, 43, 569.
844. Astruc A., Giroux J. — *Bull. Soc. Pharm. Montpellier*, 1942, *1*, 12.
845. Osol Farrar — The Dispensatory of the U.S.A., Lippincott Comp. Ed. 1965.
846. Liddel A., King E., Beal H. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1942, *31*, 161.
847. Nelson R. E. — *Proc. Amer. Pharm. Ass.*, 1904, *51*, 313.
848. Mühlemann H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1941, *16*, 121.
849. Shibini H. El. — Dissertat. Braunschweig, 1961.
850. Broda H. — Pozn. Towarzy. Przyjac. Nauk, Wydz. lek., Prace Kom. Med. doswiad. 1966, *4*, 179.
851. Adamski R., Broda H. — Pozn. Towarzy. Przyjac. Nauk, Wydz. lek., Prace Med. doswiad., 1966, *4*, 169.
852. Awe W., Schaler J. Fr. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1958, *98*, 381; 756; 1959, *99*, 965, 1 056.
853. List P. H., Büchner G., Luft P. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1964, *104*, 1 392.
854. Balg E., Gstirner F. — *Arch. Pharm.*, 1964, *297*, 17.
855. Gabel E., Müller K. H., Schoknecht I. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.* 1962, *102*, 293.
856. Restellini A. — *Fitoterapia*, 1939, *15*, 93.
857. Freudweiler R. — *Pharm. Acta Helv.*, 1937, *12*, 68.
858. Weisflog G., Büchi J. — *Pharm. Acta Helv.*, 1944, *19*, 421.
859. Parks L. M., Lee C. O. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1937, *26*, 706.
860. Zechner L. — *Pharm. Mh.*, 1929, *10*, 169.
861. Oberhard I. G., Katz E. — *Chem. pharm. Ind.*, 1933, 143.
862. Freudweiler R. — *Pharm. Acta Helv.*, 1937, *12*, 57.
863. Kuhn H., Schäfer G. — *Sci. Pharm. (Wien)*, 1939, *10*, 3.
864. Lindpaintner L. — *Arch. Pharm.*, 1939, *277*, 398.
865. Ball J. E., Lee C. O. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1937, *26*, 698.
866. Zechner L. — *Pharm. Mh.*, 1926, *17*, 47.
867. Weisflog G., Büchi J. — *Pharm. Acta Helv.*, 1945, *20*, 211.
868. Gruble D. — *Farm. Tidende*, 1933, 543.
869. Benigni R. — *Fitoterapia*, 1948, *3*, 216.
870. Hildebrandt F. — *Münch. med. Wschr.*, 1936, *49*, 1 999.
871. Cionga E. — *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1935, *201*, 1 152.
872. Cionga E. — *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1935, *200*, 780; *Pharmazie*, 1961, *16*, 43.
873. Gstirner F., Kind H. — *Pharmazie*, 1951, *6*, 57.
874. Entin G. M. — *Med. Industr.*, 1949, *1*, 33.
875. Katz I. — *Pharm. Zentralh.*, 1901, *42*, 283.
876. Maizite J. — *Dtsch. Heilpfl.*, 1944, *10*, 79.
877. Lenner O.-Petersen — *Dansk. T. Farm.*, 1946, *20*, 251.
878. Pfeiffer E., Zechner L. — *Sci. Pharm. (Wien)*, 1953, *21*, 250.
879. Koch E. F. — *Exp. Med. (Surg.)*, 1939, *106*, 445.
880. Haffner F. — *Münch. med. Wschr.*, 1931, *78*, 271.

Scanned with OKEN Scanner